

Aus dem Institut/der Klinik für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Stellenwert der PET-CT im präoperativen Staging des  
nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms- Korrelation mit dem  
histopathologischen Befund**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mareike Graff

aus Hamburg

Datum der Promotion: 14.09.2018

# **Gliederung**

## **Abstrakt/Abstract**

**4**

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1. Epidemiologie .....	7
1.2. Prognose .....	9
1.3. Das TNM-Staging-System für Lungenkarzinome (NSCLC) .....	11
1.3.1 Die 7. Version der TNM-Klassifikation .....	11
1.4. Therapieoptionen .....	14
1.4.1 Stadiengerechte Therapie .....	14
1.4.1.1 Operative Therapie .....	15
1.5. Diagnostik .....	19
Bildgebung/Staging-Untersuchungen und Diagnosesicherung .....	19
<b>2. Fragestellung .....</b>	<b>22</b>
<b>3. Material und Methodik .....</b>	<b>23</b>
3.1. Datenerfassung .....	24
3.2. Statistik .....	27
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
4.1. Stadienverteilung-Staging konventionell, PET/CT und histopathologisch .....	30
4.2. Ergebnisse der Stadieneinteilung im Vergleich, ausgehend vom konventionellen Staging .....	31
4.2.1 Stadium IA .....	31
4.2.2 Stadium IB .....	32
4.2.3 Stadium IIA .....	33
4.2.4 Stadium IIB .....	34
4.2.5 Stadium IIIA .....	34
4.2.6 Stadium IIIB .....	36
4.2.7 Stadium IV .....	36
4.3. Ergebnisse betreffend den T-Deskriptor im Vergleich von konventioneller Bildgebung, PET/CT und pathologischem Befund .....	38
4.4. Ergebnisse betreffend den N-Deskriptor im Vergleich von konventioneller Bildgebung, PET/CT und pathologischem Befund .....	40
4.5. Kleine Tumoren (T1a und T1b) und LK-Befall .....	46
4.6. Ergebnisse betreffend die Fernmetastasierung (M-Deskriptor) .....	47
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>49</b>
5.1. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Daten aus der Literatur .....	50
5.2 Stellenwert der PET/CT im Stadium IA .....	54
5.3. Stellenwert der PET/CT im Stadium IB bis IIIB .....	55
5.4. Notwendigkeit des invasiven mediastinalen Lymphknotenstagings .....	57
5.5. Fernmetastasierung im PET/CT .....	58
5.6 Limitationen der Studie .....	59
5.7. Abschließende Wertung .....	60
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>
<b>7. Verzeichnis Abbildungen, Tabellen, Abkürzungen .....</b>	<b>64</b>
7.1. Abbildungen/Diagramme .....	64
7.2. Tabellen .....	64

7.3. Abkürzungen.....	65
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>72</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>73</b>

# **Abstrakt**

## **Einleitung:**

Lungenkrebs ist auch heute noch eine Erkrankung mit sehr schlechter Prognose.

Potentiell kurativ ist die Operation und in Grenzen die Radiatio.

Entscheidend für gute Ergebnisse im Langzeitüberleben ist eine gute präoperative Selektion der Patienten und ein möglichst korrektes Staging.

Seit der Jahrtausendwende hat zunehmend die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), meist mit einem CT kombiniert, Einzug gehalten in die bildgebende Diagnostik.

Es existieren zahlreiche Studien zur Wertigkeit der PET-CT beim Staging des Lungenkarzinoms. Sie beziehen sich meist auf den Einsatz der PET-CT alternativ zum konventionellen Staging. Der Zusatznutzen der PET-CT nach abgeschlossenem Staging mit CT Thorax und Oberbauch sowie Schädel-MRT wurde hingegen nicht untersucht, ist aber durch die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie von praktischem Interesse.

## **Methodik:**

In dieser Arbeit wurde retrospektiv der Informationszugewinn durch das zusätzliche PET-CT bei Patienten untersucht, die im konventionellen Staging (CT Thorax und Oberbauch sowie Schädel-MRT) als operabel eingeschätzt wurden. Referenzstandard war der histopathologische Befund im Falle einer stattgehabten Operation, ansonsten alle verfügbaren Informationen des weiteren klinischen Verlaufs.

Insgesamt 142 Patienten der Evangelischen Lungenklinik Berlin wurden in die Studie eingeschlossen.

## **Ergebnisse:**

1. Bei Patienten mit einem Tumorstadium IA nach Abschluss des konventionellen Stagings erscheint eine ergänzende PET-CT entbehrlich, da sich in unseren Daten kein relevanter Zusatznutzen ergeben hat.
2. Bezüglich des nodalen Befalls zeigen unsere Ergebnisse, dass ein invasives Lymphknotenstaging bei Patienten mit negativen Lymphknoten in der CT und PET-CT und kleinen Tumoren unterbleiben kann, da eine die Therapieoptionen wesentlich verändernde pN3-Situation in dieser Konstellation sehr unwahrscheinlich ist.
3. Bei CT- oder PET-positivem Befund in mediastinalen Lymphknoten weisen beide Verfahren einen relevanten Anteil falsch negativer und falsch positiver Befunde auf.

4. Eine histologische Sicherung von in der PET-CT vermuteten Fernmetastasen sollte insbesondere bei solitären Befunden erfolgen, da falsch positive Befunde in der PET-CT relativ häufig sind.

## **Abstract**

### **Introduction:**

Lung cancer is still a disease with very poor prognosis. Potential curative options are surgery or irradiation within certain limits.

Essential to achieving positive results for long-term survival is a good preoperative selection of patients and particularly an optimized staging.

Since the turn of the millennium the PET –mainly in combination with CT- has grown in diagnostic imaging.

There are numerous studies on the valence of PET-CT for the staging of lung cancer. They compare conventional staging to the staging with PET-CT only.

Literary research shows that the additional benefit of PET-CT after completion of conventional staging with CT of the thorax and upper abdomen as well as a MRI of the cranium has not been evaluated. It is, however, of practical interest due to the recommendations of the German S3 guidelines.

### **Methods:**

The present study examines retrospectively the additional information of PET-CT after the completion of conventional staging with patients that have been considered operable.

The reference standard used was the pathological diagnosis after an operation as well as all available information sourced from later developments.

142 patients of the Evangelische Lungenklinik Berlin were included in this study.

### **Results:**

1. For patients with tumor stage IA a supplemental PET-CT after conventional staging seems to be unnecessary since no relevant additional benefit can be exhibited.
2. An invasive lymph node staging can be omitted prior to a lung resection in patients with small tumors and negative nodal status in CT and PET because a pN3 situation, which would profoundly change the therapy options, is highly unlikely.
3. If there are nodal positive findings in CT or PET-CT, these should be invasively clarified since both methods reveal a relevant percentage of false negative and false positive findings.

4. Histological confirmation should also be sought for suspected- especially solitary- distant metastasis, since false positive findings in PET-CTs are comparatively frequent.

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie

Das Lungenkarzinom ist sowohl die häufigste Krebsart als auch die häufigste krebsassoziierte Todesursache weltweit (1).

Während bei den Männern in Deutschland die Erkrankungsrate ihren Zenit überschritten hat und zuletzt um etwa ein Viertel gesunken ist, steigen bei Frauen Inzidenz und Mortalität nach wie vor steil an (2).

Nach Angaben des Krebssterberegisters des Robert-Koch-Institutes Berlin (RKI) und des statistischen Bundesamts verstarben in Deutschland im Jahr 2002 insgesamt 39 105 Personen und im Jahr 2012 bereits 44 465 (29.713 Männer und 14.752 Frauen) Personen an Lungenkrebs.

Dies entspricht bei den Männern jeweils dem ersten, bei den Frauen dem dritten Platz in der Reihenfolge der häufigsten tödlichen Tumoren in Deutschland (2; 3).

Neben der histologischen Differenzierung des Karzinoms spielt vor allem die Tumorausbreitung eine entscheidende Rolle. Letztere wird in einem Tumorstadium beschrieben und dokumentiert. Die Ermittlung des Tumorstadiums ist wichtig, um die Prognose des Patienten individuell einschätzen und eine Therapieentscheidung treffen zu können.

Darüber hinaus besitzt das korrekte Tumorstadium auch eine Bedeutung in der Entwicklung neuer Behandlungsmodalitäten, da nur ein korrektes Tumorstadium die Auswertung und den Vergleich von Therapieergebnissen zulässt.

Des Weiteren spielt der histologische Subtyp, bestimmt durch die international gültige Klassifikation der World Health Organisation (WHO), eine wichtige Rolle (5).

Im klinischen Alltag ist insbesondere die Differenzierung in kleinzellige (small cell lung carcinoma, SCLC) und nicht-kleinzellige (non small-cell lung

carcinoma, NSCLC) Lungenkarzinome von Bedeutung. Diese unterscheiden sich entscheidend im Wachstumsverhalten, der Metastasierungshäufigkeit, Prognose und Therapie.

Aufgrund der Tendenz zu frühzeitiger hämatogener Metastasierung weisen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom bei Erstdiagnose in etwa 60% bereits eine Fernmetastasierung auf.

SCLC treten in ca. 15 - 20 % der Fälle auf, die restlichen Lungenkarzinome werden den nicht-kleinzelligen Karzinomen zugeordnet.

Hier dominieren zahlenmäßig die Plattenepithel- und Adenokarzinome (30-40%), gefolgt von den großzelligen (10%) und den adeno-squamösen Karzinomen (1-2%). In den letzten Jahren zeichnete sich eine deutliche Zunahme der Adenokarzinome ab (6; 7).

Die Angaben zur Häufigkeit der verschiedenen histologischen Subtypen schwanken stark in Abhängigkeit vom Untersuchungsgut.

Geschlecht, Tabakkonsum und andere Noxen sowie eine genetische Prädisposition beeinflussen die Häufigkeit des Auftretens der diversen histologischen Subtypen.



## 1.2. Prognose

Die Prognose von Patienten, die an einem Lungenkarzinom leiden, ist im Hinblick auf die Überlebenszeit nach wie vor schlecht. Die Gesamtprognose liegt heute weltweit bei einer 5-Jahresüberlebensrate von etwa 15%, in Deutschland 15% bei Männern und 18% bei Frauen (3; 4).

Nach wie vor erweist sich die Operation mit kurativer Intention als die Therapieoption mit den höchsten 5-Jahresüberlebensraten, die für NSCLC zwischen 63% bis über 80% im Stadium IA und 19% bis 35% im noch operablen Stadium IIIA liegen (38;39;40;41).

Allerdings befindet sich bei Diagnosestellung nur ein Drittel der Patienten in einem operablen Stadium.

Die Prognose wird durch den Befall von Lymphknoten und auch durch das Ausmaß der beteiligten Lymphknotenstationen stärker beeinflusst als durch die Ausdehnung des Primärtumors (39;40;42;43).

Eine ipsilaterale, hiläre (N1) oder mediastinale (N2) Lymphknotenmetastasierung stellt keine Kontraindikation für eine Resektion dar, ist aber ein prognostisch schlechtes Zeichen und eine Indikation für eine neoadjuvante bzw. adjuvante Therapie.

Eine kontralaterale, mediastinale Lymphknotenmetastasierung (N3) kann dagegen nicht mehr unter kurativer Intention chirurgisch angegangen werden (9).

Deshalb sollte es oberstes Ziel sein, Patienten in noch operablem Stadium (IA-III A (selten auch IIIB) nach UICC) sicher zu diagnostizieren und früh einer operativen oder kombinierten Therapie zuzuführen, aber auch, Patienten in nicht mehr operablem Stadium frühzeitig zu identifizieren und ihnen eine adäquate nicht-operative Therapie zukommen zu lassen.

Aufgrund der hohen Proliferationsrate der SCLC mit einer Tumorverdoppelungszeit von 10-50 Tagen und der Tendenz zu frühzeitiger lymphogener und hämatogener Metastasierung sowie der guten Sensibilität gegenüber der Chemotherapie stellt diese die führende Behandlungsmodalität dar und nur selten kommen lokale Verfahren (Bestrahlung oder Operation) zur Anwendung (10).

Trotz initialer Ansprechraten der SCLC von bis zu 70% auf die Chemotherapie bleibt die Prognose im metastasierten Stadium sehr schlecht mit einem medianen Überleben

von <10 Monaten und selbst im frühen, lokalisierten Stadium liegt das mediane Überleben bei nur 15-20 Monaten (11).

### **1.3. Das TNM-Staging-System für Lungenkarzinome (NSCLC)**

Um die Dokumentation von Tumorstadien zu vereinheitlichen und die Tumorstadien zu vergleichen, wurde in den 1940er Jahren das TNM-Stagingssystem maligner Tumoren entwickelt. Grundlage des TNM-Systems, welches für alle soliden Tumoren Gültigkeit hat, ist die auf pathologisch-anatomischen Kriterien basierende Festlegung der lokalen Tumorgroße (T), des Lymphknotenstatus (N) sowie die Bewertung von Fernmetastasen (M). Grundsätzlich wird zwischen der pathologischen (**p**TNM) und der klinischen (**c**TNM) Klassifikation unterschieden. Die pathologische Tumorklassifikation ist nur anzuwenden, wenn eine histopathologische Untersuchung vorliegt. Dies betrifft im Allgemeinen Patienten, bei denen eine Tumoresektion mit akkurater Beurteilung durch den Chirurgen und den Pathologen erfolgte. Im Gegensatz dazu stützt sich die klinische Tumorklassifikation auf alle diagnostischen Maßnahmen, die von einfachen bildgebenden Verfahren (z.B. Röntgen-Thorax) bis hin zur funktionellen Bildgebung wie der Positronen-Emissions-Tomographie reicht.

Die Stadieneinteilung des TNM-Systems basiert auf retrospektiven Analysen der Überlebensraten einer großen Anzahl von Patienten in allen Tumorstadien. Wichtige Institutionen bei der Sammlung und Auswertung der Daten und der Entwicklung von Kriterien zur Stadieneinteilung sind die IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), die UICC (Union internationale contre le cancer) und das AJCC (American Joint Committee on Cancer). Aufgrund neuer Daten und Erkenntnisse dieser Institutionen wird die TNM-Klassifikation in bestimmten Abständen aktualisiert.

#### **1.3.1 Die 7.Version der TNM-Klassifikation**

Die von der IASLC entwickelte 7. Version der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (vgl. Tabelle I.3.) basiert auf der Analyse der Daten von 67725 Patienten, die in mehr als 19 Ländern zwischen 1990 und 2000 behandelt wurden. Sie wurde auf dem World Lung Congress der IASLC 2009 verabschiedet und auch von der UICC und der AJCC akzeptiert.

Stadium		Kriterium
<b>T0</b>		Tumor bildgebend und bronchoskopisch nicht nachweisbar (z.B. bei positiver Sputumzytologie oder Fernmetastasen)
<b>Tis</b>		Carcinoma in situ
<b>T1</b>		Tumor ≤3cm in der größten Ausdehnung, ohne Infiltration der Pleura visceralis und ohne Tumornachweis im Hauptbronchus
	<b>T1a</b>	<b>Tumor ≤2cm in der größten Ausdehnung</b>
	<b>T1b</b>	<b>Tumor &gt;2cm in der größten Ausdehnung</b>
<b>T2</b>		einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Tumor >3cm <b>aber &lt; 7cm</b> in der größten Ausdehnung, Invasion des Hauptbronchus ≥ 2cm von der Karina entfernt, Infiltration der Pleura visceralis, bis zum Hilus reichende obstruktive Pneumonie/Atelektase, die jedoch nicht die ganze Lunge betrifft
	<b>T2a</b>	<b>Tumor &lt;5cm in der größten Ausdehnung</b>
	<b>T2b</b>	<b>Tumor &gt;5cm in der größten Ausdehnung</b>
<b>T3</b>		einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: <b>Tumor &gt; 7cm in der größten Ausdehnung</b> , Infiltration der Thoraxwand, des Zwerchfells, <b>des Nervus phrenicus</b> , der Pleura mediastinalis, des Perikards, eines Hauptbronchus <2cm von der Karina entfernt, obstruktive Pneumonie/Atelektase der gesamten Lunge, <b>Satellitenherde im gleichen Lungenlappen.</b>
<b>T4</b>		einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V.cava superior, Aorta und supraaortale Äste, zentrale Pulmonalarterien), <b>Trachea, Nervus laryngeus recurrens</b> , Ösophagus, Wirbelsäule, Karina, <b>Satellitenherde in einem anderen Lungenlappen der ipsilateralen Lunge.</b>
<b>N0</b>		Keine Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>		Metastasierung in ipsilaterale intrapulmonale, peribronchiale und/oder hiläre Lymphknoten (Stationen 10-14)
<b>N2</b>		Einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Metastasierung in ipsilaterale mediastinale und/oder subkarinale Lymphknoten (Stationen 1-9 ipsilateral)
<b>N3</b>		Einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Metastasierung in kontralaterale mediastinale oder hiläre Lymphknoten, Metastasierung in ipsilaterale oder kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten
<b>M0</b>		Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	<b>M1a</b>	<b>einer oder mehrere der folgenden Faktoren liegen vor: Maligner Pleuraerguss, maligner Perikarderguss, Metastasen in der kontralateralen Lunge</b>
	<b>M1b</b>	<b>Vorliegen von Fernmetastasen</b>

**Tabelle I.3:** 7. Version der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (8). Die Änderungen im Vergleich zur 6. Version sind fett gedruckt. Der N-Deskriptor wurde nicht verändert.

Die Gründe für die vorgenommenen Änderungen gegenüber der 6. Version ergaben sich aus erhobenen Daten, die zeigten, dass sich die Prognose von Patienten mit tumorfreien Lymphknoten hinsichtlich der Tumorgröße signifikant unterschied.

Darüberhinaus wurden prognostische Unterschiede, je nachdem ob tumoröse Satellitenherde im selben oder in unterschiedlichen Lungenlappen vorliegen, aufgezeigt.

Ein maligner Pleura- oder Perikarderguss führte im Vergleich zum T4-Primärtumor zu einer geringeren Lebenserwartung, deshalb erfolgte die Zuordnung zum M-Deskriptor (M1a) (8).

Das System unterliegt fortwährend Anpassungen, seit Anfang 2017 hat bereits die 8. Version Gültigkeit.

Es ergibt sich folgende Stadieneinteilung:

<i>Stadium</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
IA	T1a-1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a-2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T1a-3	N2	M0
	T4	N0-1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	T1a-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

**Tabelle I. 4:** Tumorstadien nach der 7. Version der TNM-Klassifikation (8).

## **1.4. Therapieoptionen**

Bei gesichertem Lungenkarzinom bestehen die Therapieoptionen grundsätzlich in der Operation, der (meist platinbasierten) Chemotherapie sowie der Bestrahlung, Tyrosinkinaseinhibitoren und Antikörpertherapien sind darüber hinaus auf dem Vormarsch.

Je nach histologischem Subtyp und Tumorstadium kommen diese Optionen einzeln oder auch in Kombination, neoadjuvant oder auch adjuvant in Betracht. Zu bemerken ist, dass nach internationalem Standard bei den kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) eine Operation nur in Einzelfällen bei kleinen Tumoren ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasierung empfohlen werden kann (20).

Da in unserer Studie nur ein einziger Patient mit postoperativ überraschend als SCLC eingeordnetem Karzinom eingeschlossen wurde, soll auf die Therapiestandards dieser Tumorentität hier nicht weiter eingegangen werden.

### **1.4.1 Stadiengerechte Therapie**

Seit etwa Mitte des ersten Jahrzehnts dieses Jahrtausends haben sich multimodale Konzepte in der Therapie des NSCLC weltweit zunehmend durchgesetzt.

Maßgeblich war hier unter anderem der Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2004, auf dem große Studien zu adjuvanter Therapie vorgestellt wurden. Damals bezugnehmend auf die 6. Version des TNM nach UICC zeigte sich ein deutlicher Benefit für die Tumorstadien IIA und IIB, fraglich für IB, von einer adjuvanten Chemotherapie nach erfolgter kurativ intendierter Operation (21). In diesen Stadien treten bei bis zu Zweidrittel der Patienten Fernmetastasen auf, die durch die Chemotherapie verhindert werden können, wodurch es zu einer besseren Überlebensrate kommt (21;22). Im Stadium IIIA mit der Möglichkeit einer Resektion wird in der Regel die neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt und nach anschließendem Re-Staging häufig eine kurative Operation angeschlossen (21).

Als Alternative zur alleinigen Chemotherapie besteht die Möglichkeit der Kombination mit einer Bestrahlung (Radiochemotherapie), die bei höherer Toxizität jedoch kontrovers diskutiert wird (24).

Sollte sich im Re-Staging ein so deutlicher Progress zeigen, dass eine kurative Operation nicht (mehr) möglich ist, sollte auf ein operatives Vorgehen verzichtet werden. Fraglich ist auch die Operationsindikation bei Multilevelbefall mediastinaler Lymphknoten oder bulky N2-disease (Tumorbefall mehrerer Lymphknotenstationen mit einem Durchmesser >2cm im CT und Kapselüberschreitung)

Studien weisen auf eine Gleichwertigkeit von Operation und Radiochemotherapie hin (25).

Postoperativ wird bei histologisch nachgewiesenem pN2-Status die Bestrahlung des Mediastinums zur lokalen Tumorkontrolle empfohlen (24).

Bei der oben dargestellten Vielfalt der Therapiemöglichkeiten und –indikationen wird auch die Wichtigkeit des möglichst akkuraten Stagings deutlich, um die beste Entscheidung treffen zu können.

Im Stadium IV besteht in der Regel, von seltenen Einzelfällen einmal abgesehen, keine operative Therapieindikation, es sei denn zur Palliation bei z.B. Blutungen, Pleuraerguss oder Empyem, dieses Stadium ist die Domäne der palliativen Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Radiatio.

#### **1.4.1.1 Operative Therapie**

Die chirurgische Resektion wird heutzutage als die effektivste Methode zur Kontrolle des Primärtumors beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom angesehen.

Zur kompletten Tumorentfernung wird die Tumorsektion mit der regionalen und mediastinalen Lymphadenektomie kombiniert (27).

Nachdem noch in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts die Entfernung eines ganzen Lungenflügels (Pneumonektomie) die Standardtumorooperation darstellte, wird heute in der Regel die Entfernung eines Lungenlappens (Lobektomie) gewählt, ggf. in Kombination mit einer Bronchus- oder Gefäßmanschettenresektion (28; 29). Bei ausgedehnterem, häufig zentralem, lappenübergreifendem Tumorbefall kann nach wie vor aber auch die Bilobektomie oder Pneumonektomie indiziert sein.

Sollte die Lungenfunktion eines Patienten stark beeinträchtigt sein, das lokal begrenzte Tumorwachstum aber dennoch für eine Operation sprechen, kommen auch Segmentresektionen in Betracht, wobei große Studien bezüglich der lokalen längerfristigen Tumorkontrolle noch ausstehen.

Seit Anfang der 1990er Jahre gewinnt die videoassistierte Thoraxchirurgie (VATS) zunehmend an Bedeutung. Die Daten für die thorakoskopische Lobektomie stehen denen der offenen Lobektomie nicht nach, die Entscheidung für die offene oder thorakoskopische Operation hängt abgesehen von der Tumorausdehnung sicherlich von der thorakoskopischen Erfahrung des Operateurs bzw. des operativen Zentrums ab und variiert stark (30).

Zur Lungenresektion gehört die Resektion hilärer und mediastinaler Lymphknoten. Das Ausmaß der Resektion wird hier nach wie vor kontrovers diskutiert.

Unter Sampling versteht man die Entnahme einzelner makroskopisch verdächtiger Lymphknoten.

Die systematische mediastinale Lymphadenektomie meint die en bloc-Ausräumung folgender Regionen: Bei linksseitigen Eingriffen das subaortale (Station 5), das infracarinale (Station 7) und das inferiore mediastinale Kompartiment (Station 9), bei rechtsseitigen das paratracheale (Station 2 und 4), das infracarinale (Station 7) und das inferiore mediastinale Kompartiment (Station 8 und 9). Zusätzlich erfolgt die Ausräumung hilärer Lymphknoten (Station 10) (s. Abb. I.2).



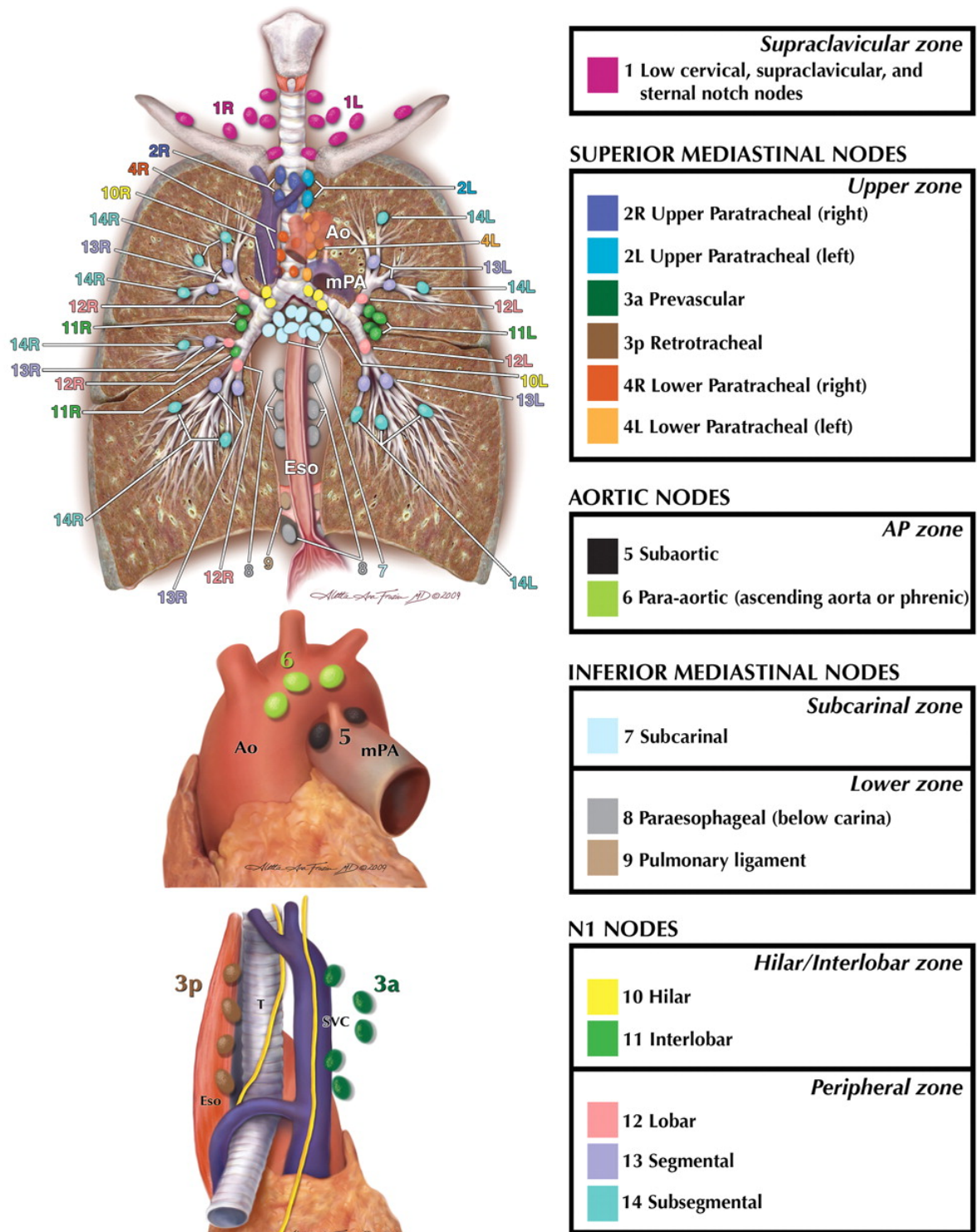


Abb. I.2: Lymphknotenstationen des Mediastinums, revidiert nach IASLC 2010

Darüber hinaus gibt es die radikale Lymphadenektomie mit zusätzlicher Resektion der kontralateralen und supraklavikulären Lymphknoten, zu deren Anhängern viele Japaner gehören (31;32).

Weit verbreitet im europäischen Raum ist die systematische Lymphadenektomie, die auch in die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie aufgenommen wurde (33;34;35;16).

Von mehreren prospektiven randomisierten Studien konnte zwar nur bei einigen ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden, die systematische Lymphknotendissektion liefert aber die akkuratesten Ergebnisse für ein korrektes Staging und damit die Grundlage für die stadienadaptierte Therapie (36;37).

## 1.5. Diagnostik

### Bildgebung/Staging-Untersuchungen und Diagnosesicherung

Besteht bei einem Patienten klinisch eine pulmonale Symptomatik, erfolgt zur weiteren Abklärung neben der klinischen Untersuchung eine bildgebende Diagnostik.

Zu Beginn wird hier in der Regel eine Röntgenübersichtsaufnahme in zwei Ebenen bei oder auch noch vor Verdacht auf das Vorliegen eines Lungenkarzinoms angefertigt.

Bei positivem aber auch bei negativem, in Diskrepanz zur Klinik stehendem, Befund sollte die weitergehende Diagnostik erfolgen:

Zunächst besteht die Indikation zur Computertomographie des Thorax und des Oberbauchs mit Abbildung von Nebennieren und Leber (9). Bei Vorliegen von Malignitätskriterien wird dann die Sicherung des Primarius abhängig von der Lage per Bronchoskopie, CT-gestützter Punktion oder, wenn nicht anders möglich, intraoperativ angestrebt.

Die Indikation zur Schädelbildgebung wird kontrovers diskutiert, in der deutschen S3-Leitlinie jedoch empfohlen, möglichst per MRT (9).

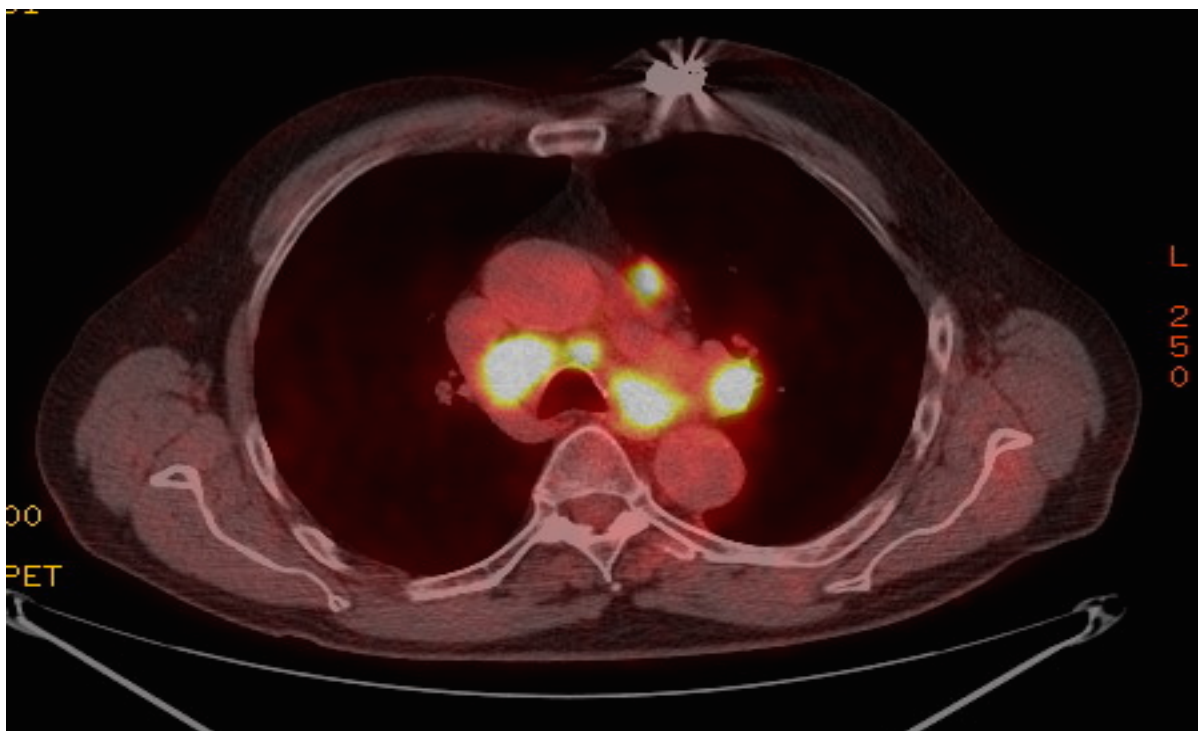
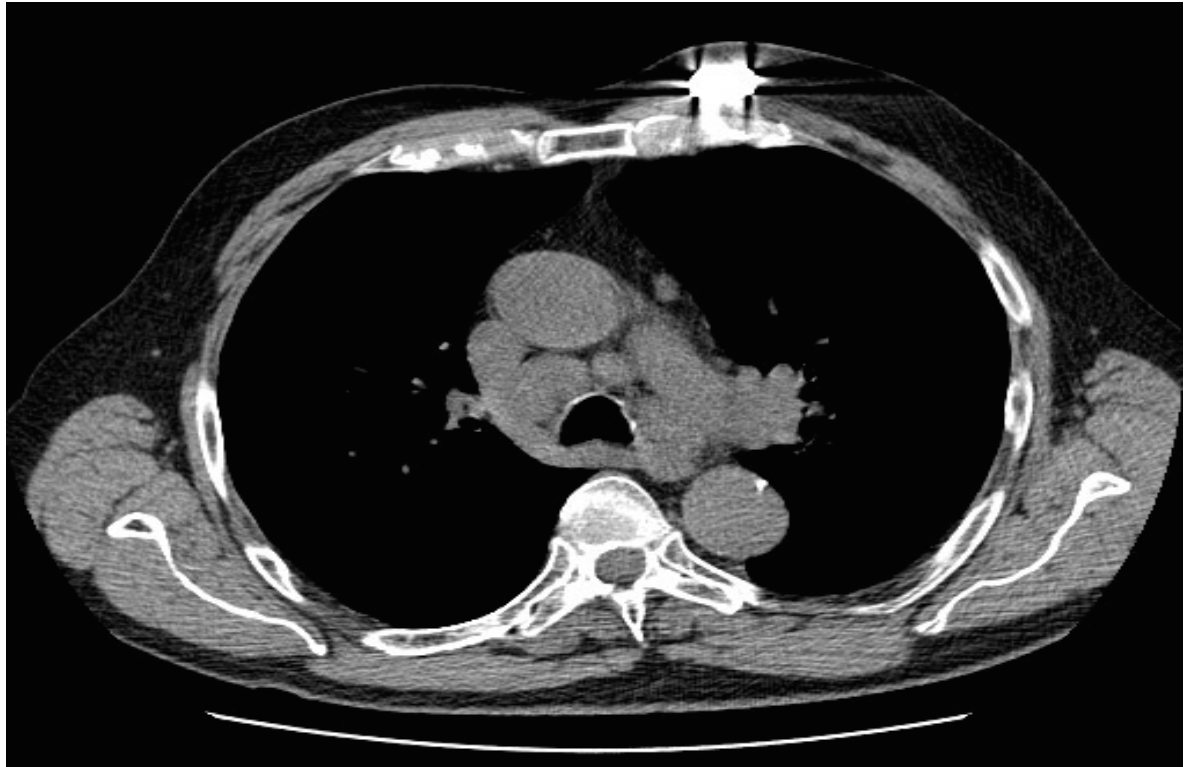
Die deutsche S3-Leitlinie von 2010 empfiehlt darüber hinaus die Durchführung einer FDG-PET bzw. PET/CT-Untersuchung sowohl zur Dignitätsbeurteilung histologisch nicht gesicherter Lungenrundherde als auch zur Ausbreitungsdiagnostik und zum Lymphknotenstaging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den klinischen Stadien IB-IIIB mit kurativer Behandlungintention (9).

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) werden radioaktiv markierte Biomoleküle (Tracer) eingesetzt, deren Verteilung im menschlichen Körper mit einer PET-Kamera aufgezeichnet werden kann.

F18-Desoxyglukose (FDG), ein mit radioaktivem Fluor markiertes Traubenzuckermolekül, wird bis zu einer bestimmten Stufe wie normaler Traubenzucker verstoffwechselt.

In der Krebsdiagnostik mit FDG macht man sich zunutze, dass Krebszellen, deren Wachstum entreguliert ist, einen deutlich erhöhten Traubenzucker- Verbrauch gegenüber gesunden Zellen haben. Das FDG reichert sich also in den kranken,

„entarteten“ Zellen an. Im späteren PET-Bild hebt sich der Tumor dadurch vom umliegenden, gesunden Gewebe ab.



**Abb. I.3.: Mediastinale Lymphknotenmetastasen im konventionellen CT und im FDG-PET/CT**

Abgesehen von Fernmetastasen hat besonders der Nachweis oder Ausschluss eines Tumorbefalls mediastinaler Lymphknoten einen entscheidenden Einfluss auf die Therapiemöglichkeiten und die Prognose der Patienten.

Die Computertomographie kann hier letztlich bei einer Sensitivität von im Schnitt 57 bzw. 61% und einer Spezifität von 79 bzw. 82% in zwei großen Metaanalysen (12;13) nur Hinweise geben.

Der FDG-PET-/CT wird in der Literatur eine bessere Sensitivität (73 %) und Spezifität (92%) in einer Metaanalyse attestiert (14).

Eine zytologische, teils histologische Sicherung kann per EBUS (Endobronchialer Ultraschall) (15), Thorakoskopie oder, bislang noch der Goldstandard, Mediastinoskopie erfolgen (16;17;18;19).

Inwieweit diese invasiven Maßnahmen nach FDG-PET/CT unterbleiben können, ist derzeit Gegenstand vieler Diskussionen.

## 2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll untersuchen, welcher Zusatznutzen durch den Einsatz des FDG-PET/CT nach abgeschlossenem konventionellem Staging der Patienten zu erwarten ist.

Die Untersuchung soll nach Tumorstadien differenziert werden. Insbesondere soll untersucht werden, ob auch beim Stadium IA, bei dem das PET/CT in der S3-Leitlinie optional empfohlen wird, ein Zusatznutzen des PET/CT nachgewiesen werden kann.

Es soll weiterhin speziell geklärt werden, ob die Ergebnisse der präoperativ durchgeführten CT des Thorax und des Oberbauches sowie PET/CT den histologischen Ergebnissen des OP-Präparats bezüglich der Lymphknotenmetastasierung entsprechen. Im Ergebnis könnte daraus die Notwendigkeit einer invasiven histologischen oder zytologischen Sicherung abgeleitet werden.

In Subgruppenanalysen soll darüberhinaus ermittelt werden, inwieweit die Häufigkeit divergenter Befunde vom Tumorstadium abhängig ist. Zusätzlich werden die im PET/CT vermuteten Fernmetastasen analysiert, die in der konventionellen Bildgebung nicht detektiert worden waren.

Zusammenfassend ist das Ziel, eine Empfehlung für stadienadaptierte diagnostische Algorithmen abzuleiten und insbesondere die globalen Empfehlungen der S3-Leitlinie bezüglich des diagnostischen Vorgehens zu konkretisieren.

### 3. Material und Methodik

Es wurde in dieser monozentrischen, retrospektiven Studie ein Patientenkollektiv der evangelischen Lungenklinik Berlin mit einem nachgewiesenen Lungenkarzinom in potentiell operablem Allgemeinzustand und Stadium untersucht.

In unserem Lungenkrebszentrum werden im Jahr etwa 600 Erstdiagnosen einer Lungenkrebserkrankung gestellt.

Aus dem genannten Zeitraum vom 1.3.2010 bis 30.6.2011 lagen aus unserem Lungenkrebszentrum insgesamt 226 PET/CT-Untersuchungen vor.

Zunächst wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen keine Lungenkrebserkrankung vorlag, dann diejenigen, bei denen kein komplettes Staging vorlag.

Zuletzt erfolgte der Ausschluss derjenigen Patienten, die aus diversen Gründen nicht operiert wurden.

Letztlich konnten dann 142 Patienten in die Auswertung einbezogen werden.

Vorliegend war hier jeweils die ausreichende kardiorespiratorische Funktion.

Die Nebenerkrankungen, der Allgemeinzustand und das konventionelle bildgebende Staging waren bekannt. In der überwiegenden Zahl der Fälle gab es eine präoperative histologische Sicherung, in einigen Fällen bestand der hochgradige Verdacht auf ein Lungenkarzinom, welches sich dann intraoperativ bestätigte.

Ein positives Votum des Ethikkomitees der Evangelischen Lungenklinik wurde eingeholt.

Nach abgeschlossenem konventionellen Primärstaging erhielten alle Patienten ein PET/CT zum erweiterten Ausschluss von Fernmetastasen und Bewertung der regionalen und mediastinalen Lymphknoten.

Die Korrelation der Befunde der konventionellen CT-Bildgebung und der PET/CT erfolgte mit dem chirurgischen und pathologischen Befund bei operierten Patienten als Referenzstandard.

### **3.1. Datenerfassung**

Es wurden retrospektiv Daten von 142 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum vom 01.03.2010-30.6.2011 in der Evangelischen Lungenklinik Berlin Buch in stationärer Behandlung befanden und folgende Kriterien aufwiesen:

#### **Einschlußkriterien:**

1. Histologisch gesichertes Lungenkarzinom
2. PET/CT-Untersuchung präoperativ
3. Lymphadenektomie mediastinal
4. Histologische Begutachtung durch das pathologische Institut von Dr. Schäper und Dr. Kromminga
5. Schädelbildgebung, in der Regel per MRT, in Einzelfällen CT mit Kontrastmittel

#### **Ausschlußkriterien:**

1. Andere Tumorentität als Lungenkarzinom
2. PET/CT postoperativ
3. Funktionell inoperable Patienten
4. Fehlende Histologie

#### **Erfasst retrospektiv aus Patientenakten und dem digitalen Krankenhausinformationssystem:**

1. Geschlecht
2. Geburtsdatum
3. Konventionelles bildgebendes Staging ( cMRT oder cCT, CT-Thorax und –Abdomen)
4. Staging per PET/CT
5. Histopathologischer Befund

Die Stadieneinteilung erfolgte jeweils auf Grundlage der 7. Version der TNM-Klassifikation wie oben aufgeführt.



Es wurden die von der Abteilung für Radiologie der Evangelischen Lungenklinik Berlin protokollierten klinischen Tumorformeln der Untersuchung zugrunde gelegt.

Zu Beginn der Studie wurde festgelegt, dass bei unklaren, fehlenden oder auch sich unterscheidenden klinischen TNM-Stadien zwischen konventionellem und PET/CT das definitive Tumorstadium in einer Konsensusbefundung des PET/CTs zwischen der thoraxchirurgisch erfahrenen Autorin und einem in der PET/CT-Diagnostik erfahrenen Radiologen (20 Jahre Berufserfahrung) unter Zuhilfenahme aller verfügbaren bildgebenden Informationen bestimmt werden sollte. Letzterer hatte keine Kenntnis des pathologischen Befundes.

Ausgenommen wurden graduelle Unterschiede der T-Stadien, die sich durch gering unterschiedliche Größenbestimmungen im CT und am OP-Präparat ergaben.

Eine Nachbefundung war in 58 Fällen notwendig, in 10 von diesen Fällen lag primär keine eindeutige Tumorformel vor.

Bei den 48 abweichenden nachbefundeten Fällen entsprach bei den konventionellen CTs die Tumorformel 23 mal der des Erstbefunders, bei den PET/CTs entsprach diese 33 mal der Tumorformel des Erstbefunders.

Die PET/CTs wurden zusätzlich auf die einzelnen LK-Stationen bezogen bewertet.

D.h. war der N2-Status im PET/CT z.B. nur in der LK-Station 7 beschrieben, im pathologischen Befund jedoch nur in der ipsilateralen Station 4, galt dies als falsch positiver (Station 7) und falsch negativer (Station 4) Befund. Waren letztlich beide Lymphknotenstationen befallen, lag hier ein richtig positiver (Station 7) und ein falsch negativer Befund vor.

Darüberhinaus wurde die (gröbere) Evaluation „Befall des Mediastinums“ untersucht, also N2 und/oder N3 im Gegensatz zu N0 bzw. N1 (s. Tab. I.3).

Im Rahmen einer Staging-Mediastinoskopie werden in unserer Klinik, und damit den hier ausgewerteten Daten zugrundeliegend, regulär Lymphknoten der Stationen 4 beidseits, der Stationen 10 beidseits und der Station 7 entsprechend der obigen Einteilung der IASLC entnommen.

Im Rahmen der folgenden Lungenresektion schließt sich dann die systematische Lymphadenektomie der tumortragenden Seite an, d.h.

komplette Resektion der Lymphknotenstationen 4, 7, 9, 10, 11 rechtsseitig und linksseitig der Stationen 5, 6, 7, 9, 10 und 11.

### 3.2. Statistik

Die statistische Auswertung des Untersuchungsmaterials erfolgte mit dem Programmsystem SPSS Version 20.0. Die Patientendaten (Untersuchungsdaten) wurden EDV-gerecht verschlüsselt, erfasst und an einem PC bearbeitet und ausgewertet.

Zur Bewertung von Unterschieden in der Geschlechterverteilung wurde der  $\chi^2$ -Test verwandt.

Zur Bewertung von Unterschieden in der Stadienverteilung über die Altersstufen, da es sich um mehr als 2 Stichproben handelt, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) herangezogen.

Generell wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% für Signifikanzen gelegt.

Für CT und PET/CT wurden Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert und die Genauigkeit berechnet, sowohl in Bezug auf das Lymphknotenstaging der einzelnen Lymphknotenstation, als cN2 und pN2 nochmals unterteilt innerhalb des Mediastinums in cranial oder caudal der V. azygos sowie cranial oder caudal des ipsilateralen Hauptbronchus, somit die Stationen 4, 7 und 10 links und rechts (s. Abb I.2).

## 4. Ergebnisse

Im auszuwertenden Patientenkollektiv waren 93 Männer und 49 Frauen, die Verteilung Männer: Frauen liegt damit bei etwa 2:1.

Die Frauen erkrankten (bzw. wurden diagnostiziert) im Schnitt etwa zwei Jahre früher als die Männer, in tendenziell geringeren Tumorstadien (s. Diagramm I.2)

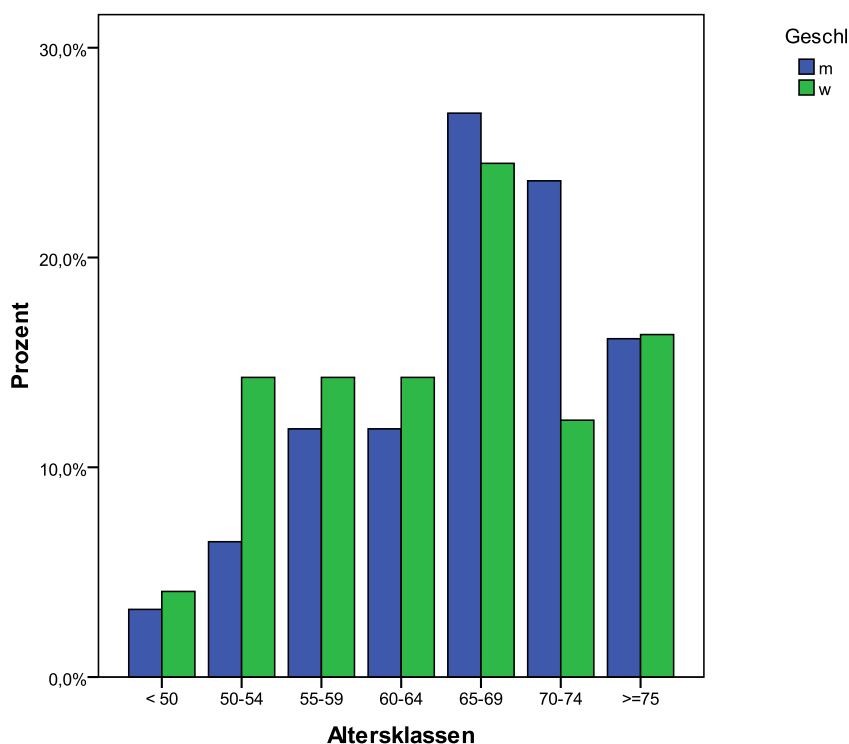
Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt des PET/CTs 37 Jahre alt, der älteste 82 Jahre. Der Altersmedian lag bei 67,7 Jahren (Männer 68,0 und Frauen 66,1 Jahre).

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Tumorstadium (s. Diagramm I.1 und I.2).

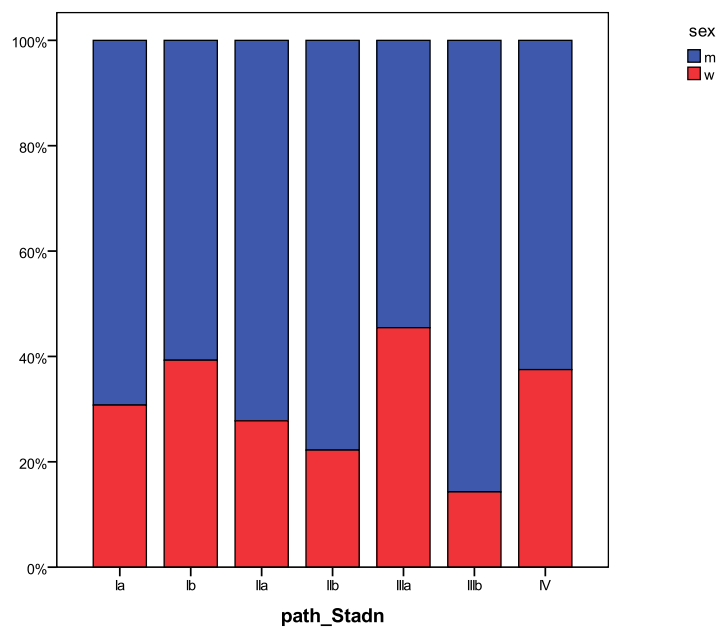
Das Alter unterscheidet sich nicht zwischen den Tumorstadien (die einfaktorielle ANOVA zeigt einen F-Wert von 0,613, Signifikanz 0,720).

Mittels  $\chi^2$ -Test wurde keine signifikant unterschiedliche Tumorstadienverteilung zwischen Männern und Frauen gefunden ( $p=0,60$ ).

Der Anteil der Erkrankten nach Geschlecht, Stadien und Altersklassen:



**Diagramm I.1:** Tumorstadienverteilung nach Altersklassen



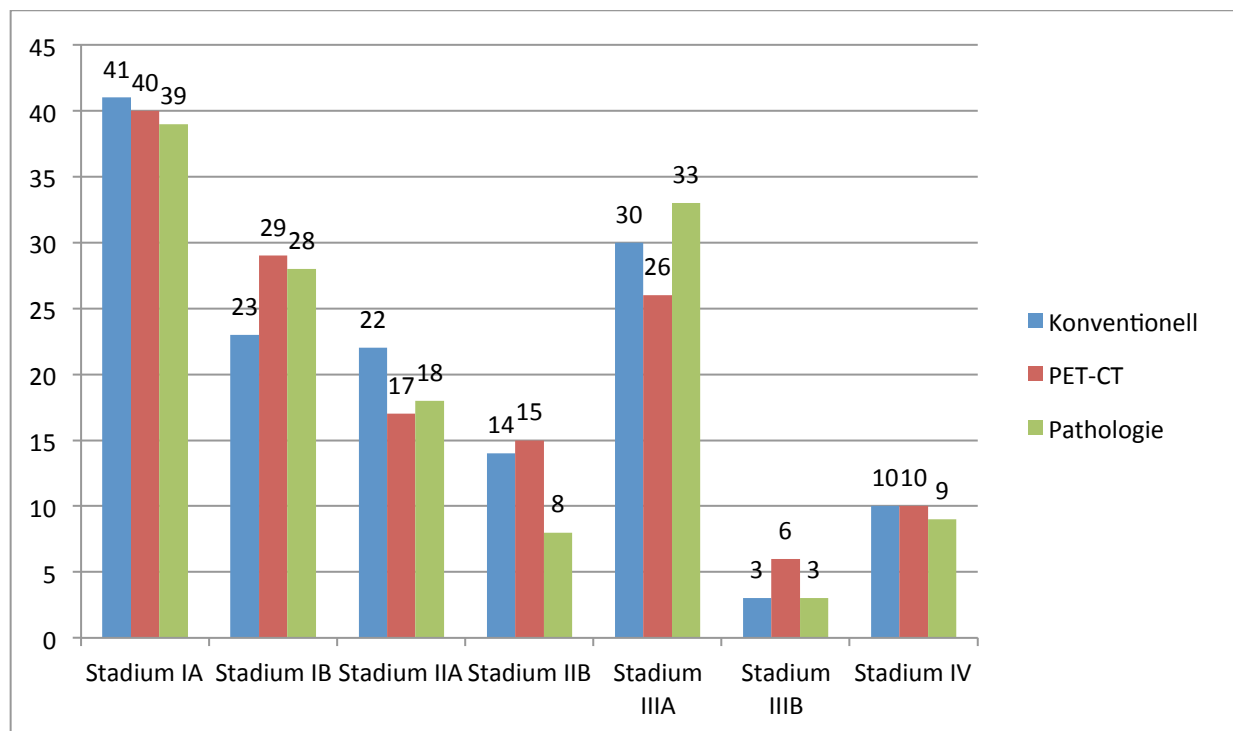
**Diagramm I.2:** Tumorstadien geschlechtsbezogen (relativ)

#### 4.1. Stadienverteilung-Staging konventionell, PET/CT und histopathologisch

64 Patienten hatten im konventionellen Staging ein Tumorstadium I (A und B), 36 ein Stadium II(A und B), 33 ein Stadium III(A und B) und 9 bereits ein Stadium IV.

Im PET-CT verhielt sich die Stadienverteilung wie folgt:

69 Patienten mit Tumoren im Stadium I, 32 im Stadium II, 32 im Stadium III und bei den 9 im Stadium IV änderte das PET/CT die Tumorformel nicht. Allerdings entsprachen beide Staginguntersuchungsmethoden nur teilweise dem pathologischen Ergebnis (s. Tab II.1 und Diagramm II.1).



**Diagramm II.1 :** Stadieneinteilung konventionell, PET/CT, pathologisch

## **4.2. Ergebnisse der Stadieneinteilung im Vergleich, ausgehend vom konventionellen Staging**

Im Vergleich der bildgebenden Verfahren mit der Histopathologie stellt sich die Änderung der Stadieneinteilung wie folgt dar:

### **4.2.1 Stadium IA**

Von den 41 konventionell als IA eingeordneten Tumoren bestätigte sich dieses Tumorstadium im PET/CT bei 37 Patienten, ein Patient erhielt hier die Tumorformel IB, einer die IIIB und zwei das Stadium IV (s.Tab. II.1).

Von den 37 kongruenten klinischen IA-Stadien im konventionellen wie auch im PET/CT wurden 26 histopathologisch so bestätigt, 5 wurden aufgrund etwas größeren Durchmessers oder einer Infiltration der visceralen Pleura als IB befundet, dreimal ergab sich ein Tumorstadium IIA bei lokaler Lymphknotenmetastasierung, zweimal Stadium IIIA bei zusätzlichen Tumorherden im selben Lungenlappen und einmal letztlich Stadium IV bei Knochenmetastase im Os sacrum, die PET-negativ war, aber bei einer MRT-Untersuchung postoperativ gefunden und per Biopsie bestätigt wurde.

In einem Fall wurde das Tumorstadium konventionell auf IA, im PET dann auf IB festgelegt, vom Pathologen erfolgte dann aber schließlich wieder ein Downstaging auf Stadium IA.

Der Fall von IA im konventionellen und IIIB im PET/CT-Staging wurde letztlich vom Pathologen ebenfalls wieder auf IA heruntergestuft, da die im PET/CT so befundete Lymphknotenmetastasierung histologisch nicht bestätigt werden konnte.

Bei den zwei initial als IA, im PET/CT dann als Stadium IV befundenen Tumoren wurde dieses Stadium einmal bestätigt, es fand sich tatsächlich eine Knochenmetastase in der Wirbelsäule und einmal wurde zunächst die vermutete Metastase in der Schilddrüse reseziert, welche sich histologisch als Adenom entpuppte, das histopathologische Stadium wurde im Endeffekt als IIIA beschriebenen bei lokaler (weder im konventionellen noch im PET/CT entdeckter) Lymphknotenmetastasierung.

Tumorstadium	CT	PET/-CT	Pathologie
IA	41	37	28
IB		1	5
IIA		0	3
IIB		0	0
IIIA		0	3
IIIB		1	0
IV		2	2

**Tabelle II.1:** 41 Tumoren im Stadium IA in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

#### 4.2.2 Stadium IB

Von den 23 in der konventionellen CT-Bildgebung als IB eingeordneten Tumoren ergab sich bei 21 im PET/CT ebendieses Tumorstadium, dieses wurde dann vom Pathologen in 16 Fällen bestätigt, in zwei Fällen erfolgte pathologisch ein Downstaging auf Stadium IA, dreimal ein Upstaging auf IIA (s. Tab. II.2).

Die zwei im PET/CT nicht als IB bestätigten Fälle wurden hier hochgestuft auf IIIA bzw. IIIB, diese Stadien bestätigten sich auch jeweils histopathologisch.

Tumorstadium	CT	PET/CT	Pathologie
IA		0	2
IB	23	21	16
IIA		0	3
IIB		0	0
IIIA		1	1
IIIB		1	1
IV		0	0

**Tabelle II.2:** 23 Tumoren im Stadium IB in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium



#### 4.2.3 Stadium IIA

Tumoren im Stadium IIA fanden sich in der konventionellen Bildgebung 22mal. 14mal ergab das PET/CT dasselbe Stadium, dies wurde 7mal pathologisch bestätigt, einmal erfolgte pathologisch ein Downstaging auf Stadium IB, 6mal ein Upstaging auf Stadium IIIA (s. Tab. II.3). Hier hatten sich zweimal Metastasen (einmal im selben, einmal in einem anderen Lappen) gefunden und viermal fanden sich mediastinale Lymphknotenmetastasen, die auch in beiden bildgebenden Verfahren nicht zur Darstellung gekommen waren.

Dreimal änderte sich das konventionelle Stadium IIA im PET/CT auf IA, was zweimal pathologisch bestätigt wurde, einmal wurde pathologisch ein Stadium IIIA erhoben.

Einmal ergab das PET/CT statt Stadium IIA ein Stadium IB, das sich pathologisch bestätigte und 4mal Stadium IIIA, welches sich dreimal pathologisch bestätigte, einmal wurde eine darüber hinaus eine Pleurakarzinose nachgewiesen, die dann ein pathologisches Upstaging auf Stadium IV erbrachte.

Tumorstadium	CT	PET/CT	Pathologie
IA		3	2
IB		1	2
IIA	22	14	7
IIB		0	0
IIIA		4	10
IIIB		0	0
IV		0	1

**Tabelle II.3:** 22 Tumoren im Stadium IIA in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

#### 4.2.4 Stadium IIB

14 konventionell als IIB eingeordnete Tumore wurden 12mal im PET/CT ebenso eingeordnet, fünfmal bestätigte sich dies pathologisch, einmal ergab die pathologische Aufarbeitung ein Stadium IA, da es sich nicht um zwei Herde im selben Lappen, sondern um einen einzigen, hantelförmigen, handelte, ein weiterer wurde auf Stadium IB heruntergestuft, zwei auf IIA und drei wurden auf IIIA hochgestuft (s. Tab. II.4).

Von den verbliebenen zwei der 14 IIB-Tumoren konventionell wurde einer im PET/CT bei FDG-Mehranreicherung in mediastinalen Lymphknoten kontralateral hochgestuft auf Stadium IIIB, was sich pathologisch bestätigte, einer wurde auf IIA herabgestuft, pathologisch jedoch wieder als IIB eingeordnet.

Tumorstadium	CT	PET/CT	Pathologie
IA		0	1
IB		0	1
IIA		1	2
IIB	14	12	6
IIIA		0	3
IIIB		1	1
IV		0	0

**Tabelle II.4:** 14 Tumoren im Stadium IIB in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

#### 4.2.5 Stadium IIIA

30 Tumoren waren in der konventionellen Bildgebung als Tumorstadium IIIA befundet, was das PET/CT 19 mal bestätigte, hiervon verblieben nach pathologischer Aufarbeitung dann noch neun Tumoren im Stadium IIIA, zwei im Stadium IA, zwei Stadium IB, zwei IIA, einer IIB und drei IIIB.

Viermal erfolgte bei den konventionell als IIIA gewerteten Tumoren im PET/CT ein Downstaging auf Stadium IB, was sich pathologisch einmal bestätigte,

zweimal erfolgte pathologisch ein weiteres Downstaging auf Stadium IA, einmal ergab sich pathologisch Stadium IIA.

Zweimal erfolgte im PET/CT ein Downstaging auf Stadium IIA, pathologisch ergaben sich dann die Stadien IA und IIIA.

Dreimal ergab das PET/CT Stadium IIB, was sich pathologisch als zweimal doch Stadium IIIA und einmal Stadium IIB entpuppte.

Zweimal wurden im PET/CT die Tumoren hochgestuft auf Stadium IV, pathologisch ergab sich dann einmal Stadium IA, da die vermutete Schilddrüsenmetastase nach Resektion nur einem Adenom entsprach, der andere Fall entsprach pathologisch Stadium IIIA.

In zehn Fällen, in denen die konventionelle Bildgebung eine Lymphknotenmetastasierung des Mediastinums beschrieb, konnte dies in der histologischen Aufarbeitung entkräftet werden. Bereits bei sieben Fällen hatte schon das PET/CT den Verdacht nicht bestätigt (s. Tab. II.5).

<b>Tumorstadium</b>	<b>CT</b>	<b>PET/CT</b>	<b>Pathologie</b>
<b>IA</b>		<b>0</b>	<b>5</b>
<b>IB</b>		<b>4</b>	<b>4</b>
<b>IIA</b>		<b>2</b>	<b>3</b>
<b>IIB</b>		<b>3</b>	<b>2</b>
<b>IIIA</b>	<b>30</b>	<b>19</b>	<b>13</b>
<b>IIIB</b>		<b>0</b>	<b>3</b>
<b>IV</b>		<b>2</b>	<b>0</b>

**Tabelle II.5:** 30 Tumoren im Stadium IIIA in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

#### 4.2.6 Stadium IIIB

Drei Tumoren wurden konventionell dem Stadium IIIB zugeordnet, das Stadium wurde auch dreimal im PET/CT bestätigt und pathologisch letztlich zweimal, im dritten Fall ergab sich ein Stadium IV bei Pleurakarzinose (s. Tab. II.6).

Tumorstadium	CT	PET/CT	Pathologie
IA		0	0
IB		0	0
IIA		0	0
IIB		0	0
IIIA		0	0
IIIB	3	3	2
IV		0	1

**Tabelle II.6:** 3 Tumoren im Stadium IIIB in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET-CT bzw. das pathologische Stadium

#### 4.2.7 Stadium IV

Stadium IV wurde nach konventioneller Bildgebung neunmal befundet, sechsmal erbrachte das PET/CT hier keine Änderung, pathologisch wurde das Stadium bei diesen viermal bestätigt, einmal erfolgte ein Downstaging auf Stadium IA. Einmal erbrachte das PET/CT ein Downstaging von Stadium IV auf IIIA, pathologisch handelte es sich ebenfalls um ein Stadium IIIA und zweimal ergab das PET/CT ein Downstaging auf Stadium IB, pathologisch dann den Stadien IIA und IV entsprechend.

Zweimal wurde ein malignomverdächtiger Pleuraerguss letzten Endes als nur entzündlich gesichert, zweimal konnte der initiale Verdacht auf Nebennieren- und einmal auf Milzmetastasierung entkräftet werden (s.Tab. II.7)

Tumorstadium	CT	PET/CT	Pathologie
IA		0	1
IB		2	0
IIA		0	1
IIB		0	0
IIIA		2	3
IIIB		3	0
IV		6	5

**Tabelle II.7:** 10 Tumoren im Stadium IV in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

### **4.3. Ergebnisse betreffend den T-Deskriptor im Vergleich von konventioneller Bildgebung, PET/CT und pathologischem Befund**

Einfluß auf das Tumorstadium haben der T-, der N- und der M-Deskriptor, wobei nicht jede Änderung des T-Deskriptors das Stadium ändert. T1a, T1b und T2b sind reine Größenbeschreibungen des Tumors, T2a beschreibt auch unabhängig von der Größe die Infiltration der visceralen Pleura und T3 und T4 beschreiben nach der neuen Klassifikation auch die ipsilaterale pulmonale Metastasierung.

Die konventionelle Bildgebung beschrieb 50 Tumoren im T-Stadium I (a und b), eine Bestätigung im PET/CT gab es 49-mal, einmal wurde der Tumor als leicht größer und damit T2a gewertet. Anders stellt sich der pathologische Befund dar: 39 mal wurde hier noch der T-Deskriptor bestätigt, achtmal ergab sich ein T2a, fünfmal wegen Infiltration der visceralen Pleura, dreimal wegen diskret ausgedehnterem Querdurchmesser, zweimal fanden sich Metastasen in anderen Lungenlappen, die den T-Deskriptor entsprechend auf T4 anhoben. 58-mal wurden konventionell T2 (a und b)- Tumoren beschrieben. Das PET/CT beschrieb in 53 Fällen dasselbe T-Stadium, viermal änderte sich der Deskriptor aufgrund leichter Größendifferenz, einmal bestand aufgrund einer zwischen den Untersuchungen aufgetretenen Atelektase im PET/CT bereits ein T3-Zustand. Die Pathologie konnte T2 nur noch in 39 Fällen bestätigen.

Sechs Tumoren wurden vom Pathologen als T3 beschrieben, viermal wegen leichter Größendifferenz, einmal wegen Atelektase des entfernten Lungenlappens, einmal wurde eine kleine Metastase im selben Lungenlappen gefunden. Des Weiteren ergab die pathologische Untersuchung zweimal T4, einmal aufgrund einer Infiltration der zentralen Pulmonalarterie, einmal aufgrund einer Metastase in einem anderen Lungenlappen.

Neunmal erfolgte wegen eines etwas kleineren Querdurchmessers bei teilweise peritumoraler Entzündungsreaktion die Herunterstufung auf T1b. Zwei Primärtumoren waren nach neoadjuvanter Chemotherapie nicht mehr nachweisbar bzw. komplett vernarbt.

T3-Tumoren beschrieb das konventionelle CT 20-mal, desgleichen das PET/CT. Histologisch bestand dies elfmal fort, viermal war der Primärtumor letztlich etwas kleiner im Pathologiepräparat, daher T2b. Einmal entpuppte sich einer von 2 Herden als nicht maligne, einmal handelte es sich statt um zwei nur

um einen singulären, aber hantelförmigen Herd, insofern Rückstufung auf T1a und T1b.

Einmal konnten nach neoadjuvanter Chemotherapie keine vitalen Tumorzellen mehr nachgewiesen werden, zweimal konnte eine bildgebend angenommene Infiltration widerlegt werden und einmal lag eine Atelektase zum OP-Zeitpunkt nicht mehr vor.

14 Tumoren wurden konventionell radiologisch als T4 gewertet, elf davon auch im PET/CT, bei einem stellte sich das SUV der beiden Herde so verschieden dar, dass von zwei differenten Tumoren ausgegangen wurde (was sich letztlich bestätigte), zweimal war ein zweiter Tumor in einem anderen Lungenlappen PET-negativ. Histologisch bestätigte sich die T4-Situation sechsmal, dreimal fanden sich in unterschiedlichen Lungenlappen histologisch differente Tumoren, dreimal entpuppten sich die Herde in den anderen Lappen als nicht maligne und zweimal konnte eine Mediastinalinfiltration (T4) intraoperativ ausgeschlossen werden (T3).

Insgesamt 19-mal änderte sich der T-Deskriptor nur aufgrund diskret unterschiedlich ausgemessener Querdurchmesser bildgebend und im OP-Präparat.

#### **4.4. Ergebnisse betreffend den N-Deskriptor im Vergleich von konventioneller Bildgebung, PET/CT und pathologischem Befund**

Häufig wird in internationalen PET/CT-Auswertungen lediglich auf die Lymphknotenmetastasierung mediastinal im Sinne eines ja/nein und ohne Untergruppierung in N2 oder N3 eingegangen. Wir haben daher unsere Daten auch nach dieser Methode untersucht und es zeigten sich folgende Ergebnisse:

Von den letztendlich 31 Patienten, bei denen die Pathologen eine mediastinale Lymphknotenmetastasierung nachwiesen, hatte sich dies bei 21 Patienten bereits in der PET/CT-Untersuchung so gezeigt, jedoch nur bei 13 Patienten in der vorher erfolgten konventionellen Bildgebung. D.h. konventionell bildgebend war hier bei nicht einmal der Hälfte ein entsprechender Befund darstellbar, bei rund 1/3 der Patienten konnte diese Metastasierung aber auch im PET/CT nicht dargestellt werden.

Die PET/CT hatte insgesamt bei 25 Patienten den Verdacht auf eine mediastinale Lymphknotenmetastasierung gezeigt, vier davon waren letztlich jedoch falsch positiv.

In der konventionellen Bildgebung hatte sich 24mal der Verdacht auf eine LK-Metastasierung des Mediastinums ergeben, was im PET/CT 16-mal und pathologisch noch 13-mal bestätigt wurde. In der konventionellen Bildgebung hier also elf falsch positive Befunde.

Andersherum, d.h. ausgehend von einem metastasenfreien Mediastinum entsprechend N0 oder N1 ergeben sich folgende Zahlen:

In der konventionellen Bildgebung war 117 Patienten die Metastasenfreiheit der mediastinalen Lymphknoten attestiert worden, vom PET/CT dann noch 109 von diesen. Letztendlich waren aber pathologisch nur bei 99 Patienten keine mediastinalen Lymphknotenmetastasen nachzuweisen. 10 tatsächlich mediastinal metastasierte Patienten waren auch im PET/CT nicht erfasst worden, also zehn falsch negative Befunde.

Es gab elf Patienten, die konventionell als mediastinal metastasiert gesehen wurden, pathologisch dies aber nicht waren. Von diesen zeigte das PET/CT



dann achtmal keinen Anhalt für eine mediastinale Metastasierung und diese 8 Fälle wurden alle pathologisch so bestätigt.

Allerdings muss gesagt werden, dass bei drei Patienten sowohl konventionell als auch im PET/CT eine LK-Metastasierung mediastinal gesehen wurde, die nicht dem histopathologischen Ergebnis entsprach, entsprechend einem falsch positiven Befund in beiden Staging-Untersuchungen.

Geht man in die feinere Auswertung und wertet N0, N1, N2 und N3 getrennt aus, da sich ja die verschiedenen Konsequenzen für die Therapie nicht nur aus Mediastinalbefall ja/nein ergeben, zeigt sich folgendes Verteilungsmuster (Tab.III.1) :

	konventionell	PET/CT	Pathologie
N0	93	98	86
N1	25	19	25
N2	23	20	26
N3	1	5	5

**Tabelle III.1:** Lymphknotenstatus in der konventionellen Bildgebung, im PET/CT und im histopathologischen Ergebnis

Vergleicht man die Ergebnisse untereinander ergibt sich das folgende Bild:

**pN0:**

Von den 93 Patienten mit Tumoren im N0-Status konventionell, zeigte sich im PET/CT ebenfalls ein N0-Status bei 85, ein N1-Status bei einem, ein N2-Status bei einem und ein N3-Status bei drei Patienten.

In der histopathologischen Aufarbeitung der Lymphknoten bestätigte sich von den 85 im PET/CT als N0 gewerteten Lymphknoten dies 72mal, siebenmal wurde ein N1-Status mit Befall lokaler Lymphknoten und 6mal ein N2-Status mit Befall ipsilateraler Lymphknoten des Mediastinums gefunden.

Der eine Fall, in dem das PET/CT N1 zeigte, war histopathologisch doch N0, bei den vier Patienten mit N2 im PET/CT bestätigte sich dies in allen vier Fällen.

Schließlich gab es drei Fälle eines N3-Status im PET/CT bei N0-Status konventionell, der vom Pathologen zweimal als N3-Status bestätigt wurde, einmal waren sämtliche Lymphknoten tumorfrei im Sinne eines N0-Status.

Insgesamt wurden somit 74 von 85 Fällen (87,0%) im konventionellen Staging korrekt als N0 gewertet.

#### **pN1:**

Von 25 konventionell N1-befundeten Fällen zeigte das PET/CT 16-mal eine Übereinstimmung, einen N0-Status siebenmal und je einmal N2 und N3.

Die Lymphknotenstadien N2 und N3 im PET/CT bestätigten sich im pathologischen Befund.

Von den 16 im PET/CT als N1 befundeten Fällen waren 13 auch histopathologisch N1, einer war N0 und zwei N2. Somit wurden im konventionellen Staging 14 von 25 Fällen (56,0%) korrekt als N1 eingeschätzt.

#### **pN2:**

23-mal wurde konventionell ein N2-Befund erhoben, der sich 16-mal auch im PET/CT so wiederfand, zweimal reduzierte das PET/CT den Befund auf N1 und sechsmal auf N0.

Histopathologisch bestätigte sich dann 13-mal N2, von den N2-Befunden im PET-CT waren einer pathologisch N0, einer N1 und einer N3.

Sechsmal wurde im PET/CT abweichend zum konventionellen N2 der Lymphknotenstatus als N0 befundet, was viermal vom Pathologen bestätigt wurde, zweimal ergab sich schließlich N1.

Es bleiben zwei Fälle, die das PET/CT von N2 auf N1 herunterstufte, im pathologischen Befund waren diese beide N0. Somit wurden im konventionellen Staging 13 von 23 Fällen (56,5%) korrekt als N2 eingestuft.

#### **pN3:**

Der eine Fall, der konventionell als N3 befundet wurde, zeigte diesen N-Status kongruent auch im PET/CT und in der pathologischen Aufarbeitung.

Zum direkten Vergleich des PET/CTs mit dem histopathologischen Befund:

In 98 Fällen zeigt sich ein Lymphknotenstatus N0 im PET/CT, aber pathologisch nur 80-mal, zehnmal N1, achtmal N2, korrektes N-Staging also in 81,6%

In 19 Fällen ergibt sich N1 im PET/CT, davon 13-mal ebendieser Befund pathologisch, viermal N0, zweimal N2, korrektes N-Staging in 68%  
20-mal findet sich im PET/CT ein Lymphknotenbefund N2, der sich 18-mal pathologisch wiederfindet, je einmal ergibt sich jedoch N0 und N3, zweimal N1, korrektes N-Staging in 80,0%.

Und fünfmal schließlich zeigt das PET/CT eine Lymphknotenmetastasierung kontralateral, die viermal bestätigt werden kann, einmal allerdings kann vom Pathologen eine Lymphknotenmetastasierung ausgeschlossen werden im Sinne eines N0, somit korrektes N-Staging im PET/CT in 80%.

Vom pathologischen Lymphknotenstatus ausgehend, war dieser im PET/CT 115 von 142-mal korrekt dargestellt worden, was einer Übereinstimmung von 81,0% über alle N-Stadien in unserer Untersuchung entspricht.

86 Fälle mit N0-Status pathologisch wurden 80-mal ebenso im PET/CT eingeordnet, was einer Rate von 93% entspricht.

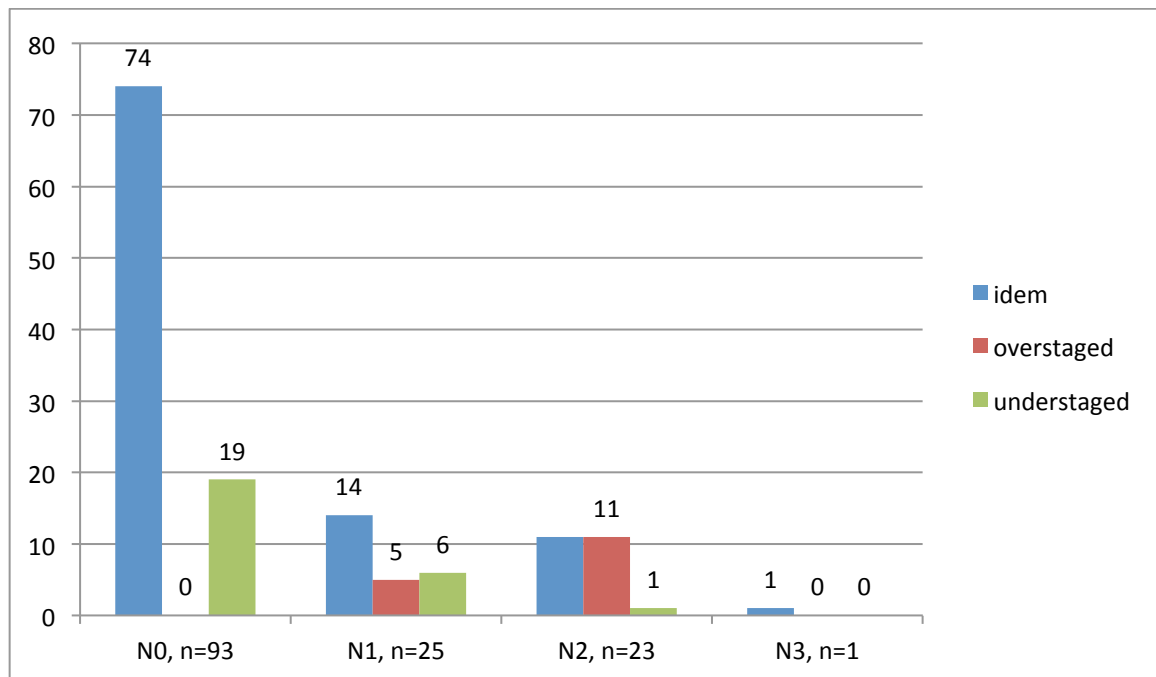
25 Fälle mit N1-Status pathologisch wurden im PET/CT bereits 13-mal ebenso befundet, was lediglich einer Rate von 52% entspricht.

26 Fälle mit N2-Status pathologisch waren im PET/CT 18-mal als N2 abgebildet worden, dies entspricht einer Rate von 69%.

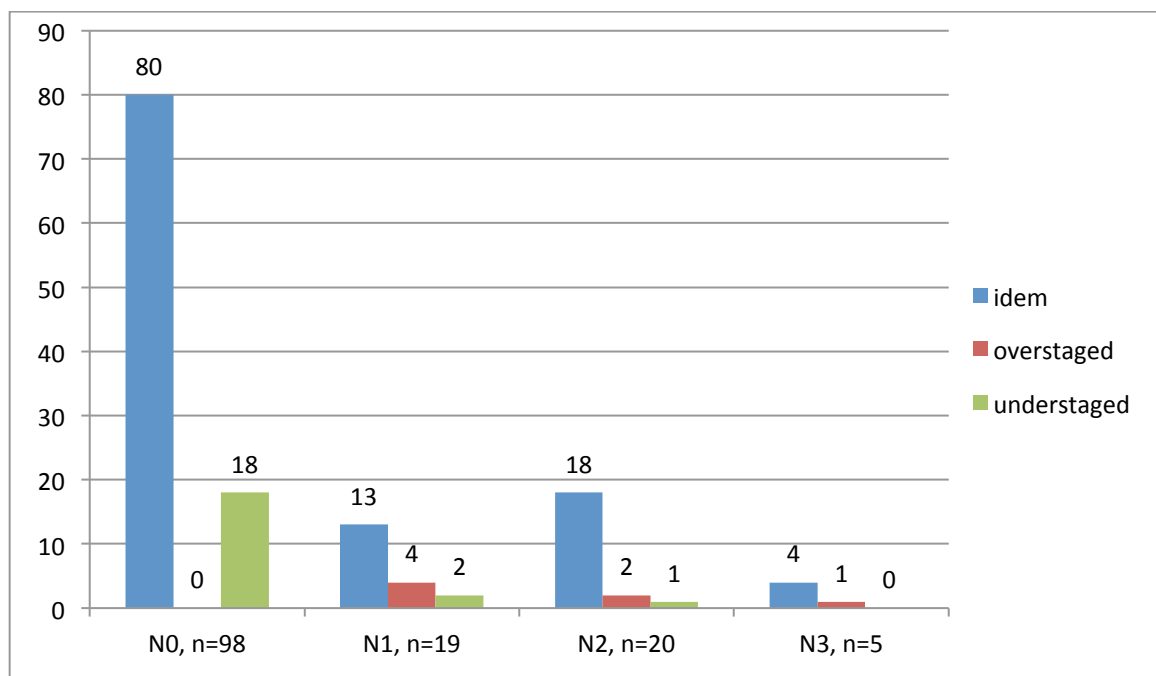
Die N-Stadien 1 und 2 zusammengekommen kommt man bei der untersuchten Gruppe auf ein im PET/CT korrektes N-Staging von 59,6%.

Und schließlich die fünf pathologisch nachgewiesenen Fälle von N3 waren im PET/CT viermal so beschrieben, entsprechend einer Rate von 80%.

Die folgenden Diagramme zeigen wie häufig das konventionelle CT und wie häufig das PET/CT in Abhängigkeit vom pathologisch nachgewiesenen N-Status ein Over- bzw. Understaging zeigte bzw. den N-Status korrekt wiedergab.



**Diagramm III.1:** Lymphknotenstatus im CT in Korrelation zum histopathologischen Ergebnis



**Diagramm III.2:** Lymphknotenstatus im PET/CT in Korrelation zum histopathologischen Ergebnis

### **Lymphknotenstationen:**

Zuletzt haben wir noch den im PET/CT ausgewiesenen Befall der einzelnen Lymphknotenstationen mit dem pathologischen Befund verglichen.

Nur ein komplettes Übereinstimmen von PET/CT und pathologischem Befund entsprach der Kombination richtig positiv ohne falsch positives oder falsch negatives Nebenergebnis.

Hier ergaben sich dann 35 richtig positive, elf falsch positive, 25 falsch negative Befunde.

Aber nur bei 27 Patienten stellte sich der komplette N-Status korrekt dar, d.h. ein richtig positiver Befund ohne an anderer Stelle dann einen falsch negativen oder falsch positiven Befund auszuweisen.

Das PET/CT zeigte bezogen auf Lymphknotenmetastasierung insgesamt (also N1, N2 und N3) eine Sensitivität von 68% gegenüber dem konventionellen CT mit 66%. Die Spezifität lag beim PET/CT bei 93% gegenüber dem alleinigen CT mit 86%.

Der positive prädiktive Wert für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen lag für das PET/CT bei 86% gegenüber 75% beim konventionellen CT und der negative prädiktive Wert zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen bei 82% beim PET- und 79% beim konventionellen CT.

Bezogen nur auf die Lymphknotenmetastasierung des Mediastinums (also N2 und N3) zeigte sich eine Sensitivität von 69% für das PET/CT und 44% für das konventionelle CT sowie eine Spezifität von 97% für das PET/CT und 91% für das konventionelle CT. Der positive prädiktive Wert für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen im Mediastinum lag für das PET/CT bei 88% und das konventionelle CT bei 58% sowie der negative prädiktive Wert beim PET/CT bei 91% und beim konventionellen CT bei 85%.

#### 4.5. Kleine Tumoren (T1a und T1b) und LK-Befall

Bei den kleinen Tumoren zeigt sich insgesamt deutlich seltener eine Lymphknoten- oder auch Fernmetastasierung als bei größeren Primärtumoren, woraus sich unter anderem bekanntermaßen die Stadieneinteilung der UICC ableitet.

Daher wurden nochmals gesondert die Ergebnisse des Lymphknotenstagings bei T1-Tumoren ohne Fernmetastasierung, mit und ohne Lymphknotenmetastasierung betrachtet (s. Tabelle III.2).

LK-Stadium	CT	PET/CT	Pathologie
N0	41	41	36
N1	4	2	4
N2	4	4	7
N3	0	2	2

**Tabelle III.2:** T1-Tumoren und LK-Metastasen, ausgehend von der konventionellen Bildgebung, in absoluten Zahlen

Erläuternd zu den obigen Tabellen sei gesagt, dass es sich hier lediglich um die absoluten Zahlen handelt, keineswegs um den direkten Vergleich.

Dieser hier kurz in Textform: N0 in der konventionellen Bildgebung wurde im PET/CT dreimal als N3 befundet. Im pathologischen Befund wurde nur einmal N3 diagnostiziert, aber zweimal N2 und dreimal N1.

N0 im PET/CT wurde dreimal pathologisch als N1 und dreimal als N2 befundet. Viermal N2 konventionell bestätigte sich auch viermal im PET/CT und dreimal im pathologischen Befund, einmal gab es einen N3-Befund.

Allerdings gab es auch einige Male ein Downstaging. So war von den zwei Fällen N3 im PET/CT ein Patient pathologisch N0.

#### 4.6. Ergebnisse betreffend die Fernmetastasierung (M-Deskriptor)

		Histologie	
		positiv	negativ
PET/CT	positiv	5	5
	negativ	3	129

**Tabelle IV.1:** PET-CT/histologischer Befund

Hieraus ergibt sich für die PET/CT eine Sensitivität von 62,5% und eine Spezifität von 96,3%. Der positive prädiktive Wert liegt bei 50%, der negative prädiktive Wert bei 98%.

		Histologie	
		positiv	negativ
CT	positiv	4	5
	negativ	4	129

**Tabelle IV.2:** M-Deskriptor CT/histologischer Befund

Hieraus ergibt sich für das konventionelle Staging eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 96,3%. Der positive prädiktive Wert in der gegebenen Patientenpopulation lag bei 44,4%, der negative prädiktive Wert 97%.

In neun Fällen beschrieb die konventionelle Bildgebung den Verdacht auf eine Metastasierung: Dreimal singuläre Hirnmetastasierung, zweimal maligner Pleuraerguss, zweimal Nebennieren-, einmal Milz- und einmal ossäre Metastasierung. Im PET/CT bestand die dreimalige Hirnmetastasierung fort, nur noch einmal bestand weiterhin Malignitätsverdacht bei Pleuraerguss, der Verdacht auf Nebennierenmetastasierung bestand einmal fort, nicht aber der Verdacht auf Milzmetastasierung, ebenfalls beschrieben wurde der Verdacht auf ossäre Metastasierung.

Es kam allerdings in vier Fällen ein Metastasenverdacht hinzu, der im konventionellen CT so nicht bestand: Zweimal eine Schilddrüsenmetastasierung, einmal eine ossäre Metastasierung und einmal eine Metastasierung in der Parotis/einen Lymphknoten im Kieferwinkel.

Letztendlich wurde die Verdachtsdiagnose singuläre Hirnmetastase in einem Fall histopathologisch bestätigt, zweimal erfolgte die stereotaktische Bestrahlung bei hochgradigem Verdacht im MRT. Die zwei Verdachtsfälle auf ossäre Metastasierung im PET/CT bestätigten sich ebenfalls. In drei Fällen konnte intra-/postoperativ eine Pleurakarzinose histologisch gesichert werden, für die sich weder in der PET/CT noch in der konventionellen CT-Bildgebung ein Anhalt ergeben hatte.

Es fand sich in diesem Patientenkollektiv keine Nebennierenmetastasierung und keine Schilddrüsenmetastasierung. zweimal war der Verdacht im PET/CT ausgeräumt worden, zweimal waren operative Eingriffe erfolgt, die Adenome nachwiesen. Der Verdacht auf Milzmetastasierung zeigte sich im PET/CT nicht und der PET-positive Befund an der Parotis wurde auch operativ entfernt und die Malignität ausgeschlossen.

Zusammenfassend erfolgten drei Operationen aufgrund falsch positiver PET/CT-Befunde und drei pleurale Metastasierungen wurden weder in der konventionellen Bildgebung noch im PET/CT erkannt.

Das PET/CT zeigte für die vorselektionierte Population eine etwas bessere Sensitivität und einen leicht höheren negativen prädiktiven Wert.



## 5. Diskussion

Neben dem Allgemeinzustand, Nebenerkrankungen, der cardiorespiratorischen Funktion und dem histologischen Subtyp stellt das bildgebende Staging die Grundlage der Entscheidung in der Therapie des Lungenkarzinoms dar.

Im Interesse des Patienten sollte dies möglichst korrekt sein, um einerseits eine unnötige Gefährdung durch letztlich überflüssige Eingriffe zu vermeiden, andererseits dem Patienten einen potentiell kurativen Eingriff aber auch nicht vorzuenthalten.

Diese Arbeit sollte die PET/CT-Bildgebung mit der CT-Bildgebung und dem histopathologischen Befund bei operierten Patienten vergleichen. So sollte einmal stadienabhängig der Zusatznutzen des PET/CT nach kompletter konventioneller Bildgebung, und hier speziell die Sensitivität in der Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen untersucht werden.

## **5.1. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Daten aus der Literatur**

Die Computertomographie ist ein allgemein anerkanntes und regulär eingesetztes Verfahren im Staging des Lungenkarzinoms.

Problematisch stellt sich bei insgesamt guter Abbildung jedoch die Beurteilung des metastatischen Befalls der Lymphknoten des Mediastinums dar.

Diverse Studien ermittelten eine Sensitivität zwischen 52 und 75% bzw. eine Spezifität zwischen 60 und 98% (s. Tabelle V.1)

Als Beurteilungskriterium von Lymphknoten wird vorrangig die Größe herangezogen.

Je nach Heranziehen des Längs- oder Querdurchmessers ergeben sich hier grundlegend unterschiedliche Werte. Entsprechend unterschiedliche Angaben zwischen 0,5 bis 2,0 cm zur kritischen Größe finden sich in der Literatur.

Je geringer der kritische Durchmesser angesetzt wird, desto höher ist in der Regel die Sensitivität, dies geht allerdings mit einer niedrigeren Spezifität einher. (44;45).

Als weitgehender Konsens mit guter Sensitivität und ausreichender Spezifität kann heute ein Querdurchmesser von 1,0 cm als kritische Größe gelten (46). Dies und weitere Kriterien wie beispielsweise der Quotient von Längs- zu Querdurchmesser, der bei normalen Lymphknoten  $>2$  liegen sollte, gelten heute als Beurteilungsstandard und als Facharztwissen (47).

Autor	Patienten	LK-Grenzgröße	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert	Genauigkeit
Baron (48)	94	1,5 cm	74,4%	98,2%	96,7%	84,4%	88,3%
Glazer (49)	49	1,0 cm	95,2%	64,3%	66,6%	94,7%	77,6%
Gupta (50;51;52)	77		68%	61%			63%
McKenna (44)	41	1,0 cm	60%	60%	32%	84%	61%
McLoud (53)	47	1,0 cm	64%	62%	44%	79%	64%
Vestring (54)	42	1,0 cm	73,7%	85,4%	70%	87,5%	81,6%
Webb (55)	48		52%	69%			65%
Weng (56)	50	1,0 cm	73%	77%	61%	86%	76%

**Tabelle V.1:** Ergebnisse des mediastinalen Lymphknotenstagings mittels CT beim NSCLC, verschiedene Autoren

Unsere eigenen Ergebnisse für das mediastinale Lymphknotenstaging mittels CT zeigen im Vergleich zu den oben aufgeführten eine Sensitivität von nur 44% und eine Spezifität von 91%. Der positive prädiktive Wert lag bei 58%, der negative prädiktive Wert bei 85%.

Nicht ganz zu klären ist, inwieweit sich die unterschiedlichen Ergebnisse aus den verschiedenen zugrundeliegenden Versionen der TNM-Klassifikation erklären lassen (s. Tab. I.3).

Seit Ende der neunziger Jahre/Anfang des neuen Jahrtausends etabliert sich zunehmend die Positronen-Emissions-Tomographie, in der Regel in Kombination mit einer CT-Untersuchung, in der onkologischen Bildgebung. Die PET stellt die Stoffwechselaktivität dar, welche in Tumoren meist erhöht ist, die Kombination mit

dem CT erlaubt die anatomische Zuordnung. Die Kombination mit einem weiteren Beurteilungskriterium erhöhte einerseits die Spezifität der CT-Ergebnisse und andererseits den negativ prädiktiven Wert, sodass die Untersuchung geeignet erschien, die Notwendigkeit invasiver diagnostischer Maßnahmen zu reduzieren. Die PET/CT hat 2010 in die S3-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Pneumologie zum Lungenkarzinom Eingang gefunden.

Letztlich basiert die Datenlage jedoch auf Studien mit sehr unterschiedlicher , teils auch sehr kleiner Patientenzahl (s. Tabelle V.2), lediglich Metaanalysen kommen auf größere Zahlen (6).

Autor	Patienten	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert	Genauigkeit
Billé (57)	159	54,2%	91,9%	74,3%	82,3%	80,5%
Shim (58)	106	85%	84%			84%
Antoch (59)	27	89%	94%	89%	94%	93%
Tournoy (60)	52	84%	85%			85%
Vansteenskiste (61)	68	93%	95%			94%
Ceylan (62)	57	78%	92%	64%	96%	89%
Harders (63)	82	48%	79%			70%
Darling (64)	149	70%	94%	64%	95%	

**Tabelle V.2:** Ergebnisse des mediastinalen Lymphknotenstagings mittels PET/CT beim NSCLC, verschiedene Autoren

Im Vergleich zeigen unsere Daten eine Sensitivität von 69%, eine Spezifität von 97%, einen positiv prädiktiven Wert von 88% und einen negativ prädiktiven Wert für das PET/CT zum mediastinalen Lymphknotenstaging bei 91%.

Problematisch für den Patienten stellen sich sowohl das Over- als auch das Understaging dar. So kann ein Overstaging dazu führen, dass ein Patient als inoperabel angesehen wird und ausschließlich eine palliative Chemotherapie erhält, ihm aber die kurative Therapie aufgrund eines letztlich nicht den Tatsachen entsprechenden Tumorstadiums vorenthalten wird.

Ein Understaging auf der anderen Seite kann dazu führen, dass die (adjuvante) Radio- und/oder Chemotherapie nicht appliziert werden, der Patient entweder intraoperativ als letztlich inoperabel erkannt oder sich im postoperativen Verlauf als primär metastasiert herausstellt und die Operation damit hätte unterbleiben können.

Es stellt sich bei bildgebenden Untersuchungen einerseits stets die Frage wie invasiv ein pathologischer Befund histologisch verifiziert werden sollte, wieweit ein bildgebend nicht pathologischer Befund bei gegebener Diagnose trotzdem invasiv bestätigt werden muss (wie im vorliegenden Fall: Bildgebend kein Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung des Mediastinums) oder letzten Endes die Untersuchungsmethode als so valide angesehen werden kann, dass sie als diagnostisch ausreichend gewertet werden und als Grundlage für weitere Therapiefestlegungen gelten kann.

Interessiert hat uns speziell der Zugewinn an Information durch die PET bezogen auf die konventionell erhobenen einzelnen Tumorstadien, hier speziell in Hinblick auf die Lymphknoten- und Fernmetastasierung. Ist das PET/CT bei jedem Tumorstadium indiziert? Wie häufig ergeben sich hier tatsächlich neue Aspekte?

## 5.2 Stellenwert der PET/CT im Stadium IA

Zunächst die Analyse der unterschiedlichen Ergebnisse im Stadium IA, für das die deutsche S3-Leitlinie eine optionale Empfehlung zur PET-CT ausweist:

Die Differenz zwischen CT und PET-CT sind 4 Fälle (konventionell 41-mal und im PET/CT noch 37-mal ein IA-Stadium), von diesen Fällen wurden aber nur 26 pathologisch bestätigt, d.h. eine nicht unerhebliche Anzahl von Tumoren wurden in beiden bildgebenden Verfahren einem niedrigerem Tumorstadium zugeordnet.

Ist das PET/CT hier aber „besser“ als die konventionelle CT-Bildgebung? Die Einzelfallanalyse bringt folgendes Ergebnis:

Zweimal handelte es sich um falsch positive Befunde und einmal wurde die Metastase nicht durch die PET-Information, sondern das im Rahmen des Hybridverfahrens erstellte CT detektiert. Der vierte Fall zeigt lediglich geringe Größendifferenzen (damit ein zwischenzeitlich eingetretenes Stadium IB infolge der Tumorprogression von T1b zu T2a), die somit ebenfalls eher dem zeitlichen Verlauf als der Zusatzinformation des PET geschuldet sind.

In unseren Daten konnte somit in diesem frühen Tumorstadium letzten Endes keine valide Zusatzinformation durch das PET/CT belegt werden, ein Patient hat sich sogar einem im Endeffekt überflüssigen Eingriff an der Schilddrüse unterziehen müssen, um einen falsch positiven Befund abzuklären.

Das Ergebnis entspricht der deutschen S3-Leitlinie, die in diesem Stadium lediglich einen Empfehlungsgrad C entsprechend Evidenzgrad 4 gemäß CEBM (Oxford Centre for Evidence-based Medicine) ausspricht (9).

### **5.3. Stellenwert der PET/CT im Stadium IB bis IIIB**

Dem Tumorstadium IB ordnete die konventionelle Bildgebung 23 Patienten unserer Kohorte zu, das PET/CT noch 21. Bei eingeschränkter Aussagekraft aufgrund der geringeren Fallzahl, zeigt sich im Stadium IB eine etwas bessere Sensitivität des PET-CT.

In den höheren Stadien zeigen sich insgesamt deutliche Diskrepanzen.

Bei Verdacht auf im konventionellen Stadium IIIA erbringt bereits das PET/CT häufig ein Downstaging und zeigt sich hier sensitiver als das konventionelle CT.

Insgesamt wenig kongruent zeigt sich der T-Zähler des TNM-Systems. Wir fanden hier diverse Abweichungen, mit denen allerdings häufig keine für den Patienten allzu große Relevanz einhergeht. Ob ein Tumor einen Durchmesser von knapp über oder knapp unter z.B. 3 cm aufweist hat zunächst keine Auswirkung auf die Therapieentscheidung, obwohl sich der T-Zähler hier ändert. Abgesehen von den oben genannten Auswertungen soll dieser Aspekt daher hier nicht detaillierter diskutiert werden.

Wir richteten unser Augenmerk daher interessierter auf die Darstellung der Lymphknoten- und Fernmetastasierung, da diese Tumormerkmale den Übergang in eine systemische Erkrankung markieren und sich die Therapieempfehlung von einer rein lokalen in eine mindestens lokal/systemisch kombinierte Vorgehensweise ändert, wenn nicht gar die Fernmetastasierung als Ausschlusskriterium für eine lokale Maßnahme gilt.

Sehr hoch lag der negative prädiktive Wert des PET/CT in Bezug auf mediastinale Lymphknotenmetastasen und war hier dem alleinigen CT überlegen bei nahezu gleicher Spezifität.

Der Umkehrschluss, der Nachweis von Lymphknotenmetastasen, erweist sich als bildgebend schwieriger. Eine Sensitivität des PET/CT bei 0,68 und des alleinigen CT bei 0,66 sind nicht befriedigend und lassen eine weitere (invasive) Abklärung notwendig erscheinen.

Es stellt sich also weiterhin die Frage nach den Konsequenzen, die aus diesen Ergebnissen zu ziehen sind.



## **5.4. Notwendigkeit des invasiven mediastinalen Lymphknotenstagings**

Ist es gerechtfertigt, bei CT- und PET-Negativität des Mediastinums auf die präoperative invasive Abklärung zu verzichten und nur bei positivem CT- oder PET-Positivität Proben zu gewinnen?

Grundsätzlich ist die präoperative Bestimmung des N-Status mit bildgebenden Verfahren einschließlich PET/CT mit Unsicherheiten behaftet. So ist in 20% der Fälle einer bildgebenden N0-Situation doch eine Lymphknotenmetastasierung histologisch nachweisbar. Die PET/CT ist dem konventionellen Staging überlegen, aber immer noch nicht hinreichend genau, als dass generell für Therapieentscheidungen auf ein invasives Lymphknotenstaging verzichtet werden kann.

Bei PET-Positivität sollten auf jeden Fall, auch bei negativem CT-Befund, Proben gewonnen werden und die nachfolgende Therapie sollte sich daran orientieren.

Der positive prädiktive Wert für das Lymphknotenstaging liegt bei 88% in unseren Daten, wird jedoch in anderen Regionen und Studien noch niedriger angesiedelt (63). Lediglich bei im CT und PET bestehender N0-Situation und kleinem Tumor kann nach den vorliegenden Daten auf ein invasives präoperatives Lymphknotenstaging verzichtet werden, da die Lymphknoten einschließlich der ipsilateralen mediastinalen Stationen intraoperativ mit entfernt werden und eine die Therapie ändernde in der Bildgebung nicht detektierte pN3-Situation in unseren Daten sehr selten war (in einem von 142 Fällen).

## 5.5. Fernmetastasierung im PET/CT

Des Weiteren war der Nachweis oder Ausschluss von Fernmetastasen im PET/CT interessant.

Wir haben hier nur den kleinen Ausschnitt der primär von der kardiorespiratorischen Funktion und bildgebend operablen Patienten evaluiert und die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahl und des erheblichen selection bias nicht repräsentativ. Nichtsdestotrotz ergaben sich Denkanstöße.

Erstaunlich häufig konnte einerseits der initiale Verdacht auf eine Fernmetastasierung entkräftet werden, andererseits ergab sich im PET/CT in vier anderen Fällen zusätzlich ein Metastasenverdacht (Nebennieren, Schilddrüse, ossär), der mehr oder minder invasive Verfahren zur Folge hatte und teils nicht bestätigt wurde (Nebennierenadenome, Schilddrüsenadenom).

Dann zeigte sich dreimal eine pleurale Metastasierung, für die bildgebend keinerlei Anhalt bestanden hatte.

Es erscheint wichtig, die PET- und CT-Informationen sorgfältig zu evaluieren und fragliche singuläre Befunde einer histologischen Abklärung im Interesse des Patienten zuzuführen. Im Sinne des Patienten kann so gegebenenfalls der Verdacht auf eine Metastasierung ausgeschlossen und der Patient einer potentiell kurativen Operation zugeführt werden.

Zusätzlich sollte ein Pleuraerguss immer histologisch abgeklärt sowie am Anfang einer Operation zuverlässig die Pleurakarzinose ausgeschlossen werden.

In unseren Daten leistete die PET/CT, im Gegensatz zu den Daten der Literatur, wo Sensitivitäten von bis zu 97% im PET/CT versus nur 80% im CT beschrieben werden, nach abgeschlossenem konventionellem Staging keinen entscheidenden Zusatzbeitrag zum Staging bezüglich der Fernmetastasierung (66;67).

Der negative Vorhersagewert der PET/CT war identisch mit dem der konventionellen Bildgebung 97% mit jeweils fünf falsch positiven und vier falsch negativen Befunden für das PET/CT und das konventionelle Staging. Ein Grund der Abweichung von den Literaturdaten ist darin zu sehen, dass beide Verfahren sequentiell angewandt wurden und ein vorgeschaltetes konventionelles Staging zu einer erheblichen Patientenselektion führt, die im PET/CT untersucht werden.

Insgesamt kann mit diesen Daten jedoch ein Zusatznutzen des PET/CT im Staging nach abgeschlossenem konventionellem Staging in unseren Daten nicht belegt werden

## 5.6 Limitationen der Studie

Es handelt sich bei unserem Patientenkollektiv um eine stark vorselektionierte Gruppe.

Da die Bildgebung mit dem pathologischen Ergebnis korreliert werden sollte, waren diejenigen, die bereits in der konventionellen Bildgebung ein inoperables Stadium aufwiesen, ausgeschlossen.

Aus demselben Grund nicht eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich als (cardiopulmonal) funktionell inoperabel erwiesen, unabhängig von ihrem Tumorstadium.

Es besteht daher ein erheblicher selection bias.

Nicht alle PET-CT-Befunde wurden histologisch korreliert. Wenn das PET/CT ein fernmetastasiertes Stadium IV klinisch zweifelsfrei darstellte, wurde in der Regel auf eine histologische Sicherung verzichtet. Dies erfolgte nur bei fraglichen Fällen, bei denen die Therapieentscheidung von einem unerwarteten PET/CT-Befund abhing.

## 5.7. Abschließende Wertung

Zusammenfassend ist der Zusatznutzen der PET/CT bei komplettem konventionellem Staging im mediastinalen Lymphknotenstaging zu sehen.

Bei negativem CT- und PET-Befund bezüglich mediastinaler Lymphknotenmetastasen erscheint eine primäre Operation ohne vorheriges invasives Lymphknotenstaging nach unseren Daten gerechtfertigt, da eine die Therapie entscheidend ändernde unerwartete pN3-Metastasierung in unseren Daten sehr selten vorkam.

Der Zusatznutzen der PET/CT beim Stadium IA im konventionellen Staging ist in unseren Daten hingegen marginal, und richtig positive Zusatzinformationen hielten sich mit falsch positiven, dann invasiv abgeklärten Befunden die Waage. Der Einfluss der PET/CT in Bezug auf bislang unentdeckte Fernmetastasen war ebenfalls kleiner als in der Literatur berichtet, was darauf zurückzuführen sein kann, dass die Untersuchungsverfahren sequentiell angewendet wurden und eine alleinige Fernmetastasierung jenseits der routinemäßig im konventionellen Staging untersuchten Körperareale (Thorax, Oberbauch, Schädel) selten ist, somit der überwiegende Teil der Fernmetastasen bereits im konventionellen Staging detektiert wird.

## 6. Zusammenfassung

Lungenkrebs ist auch heute noch eine Erkrankung mit sehr schlechter Prognose.

Potentiell kurativ ist die Operation und in Grenzen die Radiatio.

Entscheidend für gute Ergebnisse im Langzeitüberleben ist eine gute präoperative Selektion der Patienten und hier speziell ein möglichst korrektes Staging.

Dieses sollte im Sinne des Patienten so wenig invasiv wie möglich bei möglichst exakter Aussagekraft erfolgen.

Seit der Jahrtausendwende hat zunehmend die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), meist mit einem CT kombiniert, Einzug gehalten in die bildgebende Diagnostik und wird in den entsprechenden Leitlinien im Stadium IB bis IIIB, fakultativ auch im Stadium IA, empfohlen.

Es existieren zahlreiche Studien zur Wertigkeit der PET/CT beim Staging des Lungenkarzinoms. Sie beziehen sich meist auf den Einsatz der PET-CT alternativ zum konventionellen Staging mit CT. Der Zusatznutzen der PET/CT nach abgeschlossenem Staging mit CT Thorax und Oberbauch sowie Schädel-MRT wurde hingegen nicht untersucht, ist aber durch die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie von praktischem Interesse.

In einer retrospektiven Studie wurde der Informationszugewinn durch das zusätzliche PET/CT bei Patienten untersucht, die im konventionellen Staging (CT Thorax und Oberbauch sowie Schädel-MRT) als operabel eingeschätzt wurden. Dabei wurde die Genauigkeit der Bestimmung des T-, N- und M-Deskriptors des TNM-Systems im konventionellen Staging und im PET/CT in Abhängigkeit vom Tumorstadium ermittelt. Referenzstandard war der histopathologische Befund im Falle einer stattgehabten Operation, ansonsten alle verfügbaren Informationen des weiteren klinischen Verlaufs. Insgesamt 142 Patienten, die eine konventionelle Bildgebung und ein PET/CT erhalten hatten und im weiteren einer Operation zugeführt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen und das präoperative Staging mit dem histopathologischen Befund korreliert.

Die Ergebnisse des T-Deskriptors variieren hauptsächlich aufgrund gering unterschiedlicher Größenangaben im CT, PET/CT und im histopathologischen Präparat sowie zeitlich zwischen CT und PET/CT aufgetretenen bzw. regredienten Atelektasen. Ein therapierelevanter Informationsgewinn bezüglich des T-Deskriptors durch das PET/CT wurde in unseren Daten nicht beobachtet.

Bei kleinen Tumoren ohne im konventionellen Staging detektierbare Metastasierung im Stadium IA nach Abschluss des konventionellen Stagings ist ein Zusatznutzen eines ergänzend durchgeführten PET/CT in den erhobenen Daten nicht belegbar. Nur in 63% der konventionell und in 70% der im PET/CT als Stadium IA eingeschätzten Fälle stimmte dieses mit dem histologischen Befund überein. Die Unterschiede zwischen konventionellem Staging und PET/CT waren in der Einzelfallanalyse marginal, das PET-CT initiierte darüber hinaus in einem Fall die operative Abklärung eines falsch positiven Befundes.

Für das Lymphknotenstaging ergab sich für das PET/CT (Zahlen in Klammern: Ergebnisse des CT) eine korrekte Einschätzung von N0 in 93% (87%), von N1 in 68% (67%), von N2 in 80% (67%) und von N3 in 80% (20%) der Fälle. Somit ist –in Übereinstimmung mit publizierten Studien- die PET/CT der CT-Bildgebung beim Lymphknotenstaging überlegen. Eine die Therapieoptionen signifikant ändernde N3-Situation wurde in nur einem von 142 Fällen (0,7%) durch die PET/CT nicht detektiert. Bei sequentiellem Einsatz der PET/CT nach durchgeführtem konventionellem Staging war ein Zusatznutzen für das M-Staging – abweichend von den in der Literatur publizierten Daten - nicht zu belegen.

Der negative prädiktive Wert für Fernmetastasierung lag mit und ohne PET/CT bei 97%, der positive Vorhersagewert jeweils nur bei 44,4%. Grund hierfür waren eine schlechte Sensitivität beider Verfahren bei der Detektion einer Pleurakarzinose und falsch positive Befunde beider Verfahren. Die Daten weisen durch die sequentielle Anwendung beider Verfahren einen erhebliche selection bias auf, widerspiegeln jedoch die Versorgungsrealität entsprechend der S3-Leitlinie Lungenkarzinom, in welcher der sequentielle Einsatz der Verfahren empfohlen wird. Der Anteil nur im PET/CT erkannter unerwarteter Fernmetastasen lag in unseren Daten bei 3%.

Aus den in unserer Studie erhobenen Daten lassen sich folgende Konsequenzen für das Staging des Lungenkarzinoms entsprechend der S3-Leitlinie mit sequentiellem Einsatz von konventioneller CT und PET/CT ableiten:

1. Bei Patienten mit einem Tumorstadium IA nach Abschluss des konventionellen Stagings mit CT Thorax und Oberbauch sowie MRT des Schädels erscheint eine – in der S3-Leitlinie als optional bezeichnete – ergänzende PET/CT entbehrlich, da sich in unseren Daten kein relevanter Zusatznutzen für den Patienten ergeben hat.

2. Ein invasives Lymphknotenstaging kann bei Patienten mit negativen Lymphknoten in der CT und PET/CT und kleinen Tumoren (T1a und T1b) unterbleiben, da eine die Therapieoptionen wesentlich verändernde pN3-Situation in dieser Konstellation sehr unwahrscheinlich ist.
3. Bei fortgeschritteneren Primärtumoren sollte ein invasives Staging erfolgen.
4. Bei CT- oder PET-positivem Befund in mediastinalen Lymphknoten ist eine präoperative histologische Klärung unerlässlich, da beide Verfahren einen relevanten Anteil falsch negativer und falsch positiver Befunde aufweisen und somit in der Bildgebung hinsichtlich des mediastinalen Lymphknotenstatus erhebliche Unsicherheiten verbleiben.
5. Eine histologische Sicherung von in der PET/CT vermuteten Fernmetastasen soll insbesondere bei solitären Befunden erfolgen, da falsch positive Befunde in der PET/CT relativ häufig sind.

## **7. Verzeichnis Abbildungen, Tabellen, Abkürzungen**

### **7.1. Abbildungen/Diagramme**

**Abb. I.1:** Lymphknotenstationen des Mediastinums nach Naruke

**Abb. I.2:** Lymphknotenstationen des Mediastinums, revidiert nach IASLC2010

**Abb. I.3:** Mediastinale Lymphknotenmetastasen im konventionellen CT und im PET-CT

**Diagramm I.1:** Stadienverteilung nach Altersklassen

**Diagramm I.2:** Tumorstadien geschlechtsbezogen (relativ)

**Diagramm II.1 :** Stadieneinteilung konventionell, PET/CT, pathologisch

**Diagramm III.1:** Lymphknotenstatus im CT in Korrelation zum histopathologischen Ergebnis

**Diagramm III.2:** Lymphknotenstatus im PET/CT in Korrelation zum histopathologischen Ergebnis

### **7.2. Tabellen**

**Tabelle I.1:** TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (nach Mountain et al., 1997)

**Tabelle I.2:** Tumorstadien der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (nach Mountain et al., 1997)

**Tabelle I.3:** 7. Version der TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (nach Goldstraw et al., 2007).

**Tabelle I. 4:** Tumorstadien nach der 7. Version der TNM-Klassifikation (Goldstraw et al., 2007).

**Tabelle II.1:** 41 Tumoren im Stadium IA in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

**Tabelle II.2:** 23 Tumoren im Stadium IB in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

**Tabelle II.3:** 22 Tumoren im Stadium IIA in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

**Tabelle II.4:** 14 Tumoren im Stadium IIB in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

**Tabelle II.5:** 30 Tumoren im Stadium IIIA in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium



**Tabelle II.6:** 3 Tumoren im Stadium IIIB in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

**Tabelle II.7:** 10 Tumoren im Stadium IV in der konventionellen Bildgebung und das Staging-Ergebnis im PET/CT bzw. das pathologische Stadium

**Tabelle III.1:** Lymphknotenstatus in der konventionellen Bildgebung, im PET-CT und im histopathologischen Ergebnis

**Tabelle III.2:** T1-Tumoren und LK-Metastasen, ausgehend von der konventionellen Bildgebung in absoluten Zahlen

**Tabelle IV.1:** PET/CT/histologischer Befund

**Tabelle IV.2:** M-Deskriptor CT/histologischer Befund

**Tabelle V.1:** Ergebnisse des mediastinalen Lymphknotenstagings mittels CT beim NSCLC, verschiedene Autoren

**Tabelle V.2:** Ergebnisse des mediastinalen Lymphknotenstagings mittels PET/CT beim NSCLC, verschiedene Autoren

### **7.3. Abkürzungen**

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

EBUS: Endobronchialer Ultraschall

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

NSCLC: non small cell lung cancer

PET: Positronen-Elektronen-Tomographie

SCLC: small cell lung cancer

TNM: Tumor-Node-Metastasis

UICC: Union internationale contre le cancer

VATS: Video-Assisted Thoracic Surgery

WHO: World Health Organisation

## 8. Literaturverzeichnis

1. International Agency for Research on Cancer (2008): World Cancer Report. Lyon, France
2. Husmann, Gabriele (2010): Krebs in Deutschland. 2005/2006 ; Häufigkeiten und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7. Aufl. Berlin, Saarbrücken: Robert Koch-Inst; GEKID (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
3. Batzler, Wolf Ulrich (2008): Krebs in Deutschland. 2003 - 2004 ; Häufigkeit und Trends ; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 6. Aufl. Berlin, Saarbrücken: Robert Koch-Inst; Ges. der Epidemiologischen Krebsreg. in Deutschland (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
4. Walker, Suzanne (2008): Updates in non-small cell lung cancer. In: *Clin J Oncol Nurs* 12 (4), S. 587–596.
5. Travis, William D.; Brambilla, Elisabeth; Riely, Gregory J. (2013): New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. In: *J Clin Oncol* 31 (8), S. 992–1001.
6. Hellwig, D.; Ukena, D.; Paulsen, F.; Bamberg, M.; Kirsch, C. M. (2001): Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren. Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000 -. In: *Pneumologie* 55 (8), S. 367–377.
7. Janssen-Heijnen, M. L.; Coebergh, J. W. (2001): Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. In: *Lung Cancer* 31 (2-3), S. 123–137.
8. Goldstraw P; Crowley J; Chansky K; Giroux DJ; Groome PA; Rami-Porta R; Postmus PE; Rusch V; Sobin L; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. In: *J Thorac Oncol.* 2007 2(8):706-14. Erratum in: *J Thorac Oncol.* 2007 2(10):985.
9. Goeckenjan G<sup>1</sup>, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, Ficker JH, Freitag L, Lübke AS, Reinhold T, Späth-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Beuth J, Bickeböller H, Böcking A, Bohle RM, Brüske I, Burghuber O, Dickgreber N, Diederich S, Dienemann H, Eberhardt W, Eggeling S, Fink T, Fischer B, Franke M, Friedel G, Gauler T, Gütz S, Hautmann H, Hellmann A, Hellwig D, Herth F, Heussel CP, Hilbe W, Hoffmeyer F, Horneber M, Huber RM, Hübner J, Kauczor HU, Kirchbacher K, Kirsten D, Kraus T, Lang SM, Martens U, Mohn-Staudner A, Müller KM, Müller-Nordhorn J, Nowak D, Ochmann U, Passlick B, Petersen I, Pirker R, Pokrajac B, Reck M, Riha S, Rube C, Schmittel A, Schönfeld N, Schütte W, Serke M, Stamatidis G, Steingraber M, Steins M, Stoelben E, Swoboda L, Teschler H, Tessen HW,

- Weber M, Werner A, Wichmann HE, Irlinger Wimmer E, Witt C, Worth H; German Respiratory Society; German Cancer Society. (2011): Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. In: *Pneumologie* 65 (1), S. 39–59.
10. ESMO(2001) ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol* 12: 1051-1952
  11. Van Meerbeeck JP; Fennell DA; De Ruyscher DK: Small cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378: 1741-1755
  12. Gould, Michael K.; Kuschner, Ware G.; Rydzak, Chara E.; Maclean, Courtney C.; Demas, Anita N.; Shigemitsu, Hidenobu; Chan, Jo K.; Owens, Douglas K. (2003): Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. In: *Ann. Intern. Med.* 139 (11), S. 879–892.
  13. Toloza, Eric M.; Harpole, Linda; McCrory, Douglas C. (2003): Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. In: *Chest* 123 (1 Suppl), S. 137S-146S.
  14. Lv, Yan-Ling; Yuan, Dong-Mei; Wang, Ke; Miao, Xiao-Hui; Qian, Qian; Wei, Shu-Zhen; Zhu, Xi-Xu; Song, Yong (2011): Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. In: *J Thorac Oncol* 6 (8), S. 1350–1358.
  15. Ohnishi, R.; Yasuda, I.; Kato, T.; Tanaka, T.; Kaneko, Y.; Suzuki, T.; Yasuda, S.; Sano, K.; Doi, S.; Nakashima, M.; Hara, T.; Tsurumi, H.; Murakami, N.; Moriwaki, H. (2011): Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. In: *Endoscopy* 43 (12), S. 1082–1089.
  16. Leyn, P. de; Lardinois, D.; van Schil, P.; Rami-Porta, R.; Passlick, B.; Zielinski, M.; Waller, D.A.; Lerut, T.; Weder, W. (2007): European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. In: *J Thorac Oncol* 2 (4), S. 357–361.
  17. Semik, Michael; Netz, Barbara; Schmidt, Christoph; Scheld, Hans Heinrich (2004): Surgical exploration of the mediastinum: mediastinoscopy and intraoperative staging. In: *Lung Cancer* 45 Suppl 2, S. S55-61.
  18. Kim, Edward S.; Bosquée, Lionel (2007): The importance of accurate lymph node staging in early and locally advanced non-small cell lung cancer: an update on available techniques. In: *J Thorac Oncol* 2 Suppl 2, S. S59-67.
  19. Herth, Felix J. F.; Annema, Jouke T.; Eberhardt, Ralf; Yasufuku, Kazuhiro; Ernst, Armin; Krasnik, Mark; Rintoul, Robert C. (2008): Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. In: *J. Clin. Oncol.* 26 (20), S. 3346–3350.
  20. Inoue, Masayoshi; Sawabata, Noriyoshi; Okumura, Meinoshin (2012): Surgical intervention for small-cell lung cancer: what is the surgical role? In: *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 60 (7), S. 401–405.
  21. Decker, Roy H.; Langer, Corey J.; Rosenzweig, Kenneth E.; Chang, Joe Yujiao; Gewanter, Richard M.; Ginsburg, Mark E.; Kong, Feng-Ming; Lally, Brian E.; Videtic, Gregory M.; Movsas, Benjamin (2011): ACR Appropriateness

- Criteria® postoperative adjuvant therapy in non-small cell lung cancer. In: *Am. J. Clin. Oncol.* 34 (5), S. 537–544.
22. Arriagada, Rodrigo; Bergman, Bengt; Dunant, Ariane; Le Chevalier, Thierry; Pignon, Jean-Pierre; Vansteenkiste, Johan (2004): Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. In: *N. Engl. J. Med.* 350 (4), S. 351–360.
  23. Tieu, Brandon H.; Sanborn, Rachel E.; Thomas, Charles R. (2008): Neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node involvement. In: *Thorac Surg Clin* 18 (4), S. 403–415.
  24. Rube, Christian; Fleckenstein, Jochen (2004): Combined-modality treatment of non-small-cell lung cancer stages I-III (take home messages). In: *Lung Cancer* 45 Suppl 2, S. S139-41.
  25. Martins, Renato G.; D'Amico, Thomas A.; Loo, Billy W.; Pinder-Schenck, Mary; Borghaei, Hossein; Chaft, Jamie E.; Ganti, Apar K.; Kong, Feng-Ming; Kris, Mark G.; Lennes, Inga T.; Wood, Douglas E. (2012): The management of patients with stage IIIA non-small cell lung cancer with N2 mediastinal node involvement. In: *J Natl Compr Canc Netw* 10 (5), S. 599–613.
  26. Le Pécoux, Cécile (2011): Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. In: *Oncologist* 16 (5), S. 672–681.
  27. Okada, M.; Nishio, W; Sakamoto, T; Uchino, K; Yuki, T; Nakagawa, A; Tsubota, N (2004): Evolution of surgical outcomes for nonsmall cell lung cancer: time trends in 1465 consecutive patients undergoing complete resection. In: *Ann Thorac Surg.* 2004 Jun;77(6):1926-30; discussion 1931
  28. Shi, W.; Zhang, W.; Sun, H.; Shao, Y. (2012): Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. In: *World J Surg Oncol.* 2012 Dec 11
  29. Park, J.S.; Yang, H.C.; Kim, H.K.; Kim, K.; Shim, Y.M.; Choi, Y.S.; Kim, J. (2010): Sleeve lobectomy as an alternative procedure to pneumonectomy for non-small cell lung cancer. In: *J Thorac Oncol.* 2010 Apr
  30. Klapper J; D'Amico TA (2015): VATS versus open surgery for lung cancer resection: moving toward a minimally invasive approach. In: *J Natl Compr Canc Netw.* 2015 Feb;13(2):162-4.
  31. Naruke, T.; Suemasu, K.; Ishikawa, S. (1978): Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76 (6), S. 832–839.
  32. Hirono, T.; Yamato, Y.; Souma, T.; Yoshiya, K.; Nakayama, K.; Tsuchida, M.; Aoki, T.; Watanabe, T.; Eguchi, S. (1994): [How extensive should lymph node dissection be done for the surgery of the left lung cancer?]. In: *Kyobu Geka* 47 (1), S. 20–23.
  33. Martini, N. (1995): Mediastinal lymph node dissection for lung cancer. The Memorial experience. In: *Chest Surg. Clin. N. Am.* 5 (2), S. 189–203.

34. Schirren, J.; Richter, W.; Schneider, P.; Vogt-Moykopf, I. (1996): Grundlagen und Ergebnisse der systematischen Lymphnotendissektion beim operierten Bronchialcarcinom. In: *Chirurg* 67 (9), S. 869–876.
35. Lardinois, Didier; Suter, Hans; Hakki, Hassan; Rousson, Valentin; Betticher, Daniel; Ris, Hans-Beat (2005): Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. In: *Ann. Thorac. Surg.* 80 (1), S. 268–74; discussion 274–5.
36. Date, Hiroshi (2012): The impact of complete lymph node dissection for lung cancer on the postoperative course. In: *Thorac Surg Clin* 22 (2), S. 239–242.
37. D'Andrilli, Antonio; Venuta, Federico; Rendina, Erino A. (2012): The role of lymphadenectomy in lung cancer surgery. In: *Thorac Surg Clin* 22 (2), S. 227–237.
38. van Rens, M. T.; La Rivière, A. B. de; Elbers, H. R.; van Den Bosch, J. M. (2000): Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. In: *Chest* 117 (2), S. 374–379.
39. Pfannschmidt, J.; Muley, T.; Hoffmann, H.; Bülzebruck, H.; Dienemann, H. (2006): Stadienabhängige Prognose nach lokal kompletter Resektion des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 131 (47), S. 2643–2648.
40. Wei, Wei-Dong; Wen, Zhe-Sheng; Su, Xiao-Dong; Lin, Peng; Rong, Tie-Hua; Chen, Li-Kun (2007): [Multivariate survival analysis of 899 patients with non-small cell lung cancer after complete resection]. In: *Ai Zheng* 26 (11), S. 1231–1236.
41. Decaluwé, Herbert; Leyn, Paul de; Vansteenkiste, Johan; Doooms, Christophe; van Raemdonck, Dirk; Nafteux, Philippe; Coosemans, W.; Lerut, T. (2009): Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 36 (3), S. 433–439.
42. Kim, Moon Soo; Lee, Hyun-Sung; Lee, Jong Mog; Zo, Jae Ill; Lee, Geon Kook; Nam, Byung-Ho (2010): Prognostic value of single nodal zone metastasis in non-small-cell lung cancer. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 38 (4), S. 491–497.
43. Jonnalagadda, Sirisha; Arciniega, Jacqueline; Smith, Cardinale; Wisnivesky, Juan P. (2011): Validation of the lymph node ratio as a prognostic factor in patients with N1 nonsmall cell lung cancer. In: *Cancer* 117 (20), S. 4724–4731.
44. McKenna, R. J.; Libshitz, H. I.; Mountain, C. E.; McMurtrey, M. J. (1985): Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. In: *Chest* 88 (2), S. 206–210.
45. Layer, G.; van Kaick, G. (1990): Staging des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms mit CT und MRT. In: *Radiologe* 30 (4), S. 155–163
46. Verschakelen, J. A.; Leyn, P. de; Bogaert, J.; Baert, A. L. (1996): Oncology imaging: nodal spread-intrathoracic nodes. In: *Eur Radiol* 6 (3), S. 251–261.
47. Albes, G. (2013 ): Facharztprüfung Radiologie, 3. Auflage: 1450 kommentierte Prüfungsfragen, S. 536

48. Baron, R. L.; Levitt, R. G.; Sagel, S. S.; White, M. J.; Roper, C. L.; Marbarger, J. P. (1982): Computed tomography in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma. In: *Radiology* 145 (3), S. 727–732.
49. Glazer, G. M.; Orringer, M. B.; Gross, B. H.; Quint, L. E. (1984): The mediastinum in non-small cell lung cancer: CT-surgical correlation. In: *AJR Am J Roentgenol* 142 (6), S. 1101–1105.
50. Gupta, N. C.; Graeber, G. M.; Rogers, J. S.; Bishop, H. A. (1999): Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. In: *Ann. Surg.* 229 (2), S. 286–291.
51. Gupta, N. C.; Graeber, G. M.; Bishop, H. A. (2000): Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (3 cm) lymph node lesions. In: *Chest* 117 (3), S. 773–778.
52. Gupta, N. C.; Tamim, W. J.; Graeber, G. G.; Bishop, H. A.; Hobbs, G. R. (2001): Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. In: *Chest* 120 (2), S. 521–527.
53. McLoud, T. C.; Bourgouin, P. M.; Greenberg, R. W.; Kosiuk, J. P.; Templeton, P. A.; Shepard, J. A.; Moore, E.H.; Wain, J.C.; Mathisen, D.J.; Grillo, H.C. (1992): Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. In: *Radiology* 182 (2), S. 319–323.
54. Vestring, T.; Achatzy, R.; Wahlers, B.; Macha, H. N.; Peters, P. E. (1990): Mediastinales Staging des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stellenwert der Computertomographie und Mediastinoskopie. In: *Radiologe* 30 (4), S. 178–184.
55. Webb, W. Richard (1990): Appropriate use of CT and MR in lung cancer staging.
56. Weng, E.; Tran, L.; Rege, S.; Safa, A.; Sadeghi, A.; Juillard, G.; Mark, R.; Santiago, S.; Brown, C.; Mandelkern, M. (2000): Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. In: *Am. J. Clin. Oncol.* 23 (1), S. 47–52.
57. Billé, Andrea; Pelosi, Ettore; Skanjeti, Andrea; Arena, Vincenzo; Errico, Luca; Borasio, Piero; Mancini, M.; Ardisson, F. (2009): Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. In: *Eur J Cardiothorac Surg* 36 (3), S. 440–445.
58. Shim, Sung Shine; Lee, Kyung Soo; Kim, Byung-Tae; Chung, Myung Jin; Lee, Eun Jung; Han, Joung-ho ; Choi, Joon Young; Kwon, O. Jung; Shin, Young Mog; Kim, Seonwoo (2005): Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. In: *Radiology* 236 (3), S. 1011–1019.
59. Antoch, Gerald; Statta, Jörg; Nemat, Andre T.; Marnitz, Simone; Beyer, Thomas; Kuehl, Hilmar ; Bockisch, A.; Debatin, JF.; Freudenberg, LS (2003): Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. In: *Radiology* 229 (2), S. 526–533.

60. Tournoy KG; Maddens S; Gosselin R; Maele G; Meerbeeck JP; Kelles A (2007): Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: A prospective study. In: *ISSN: 0040-6376*.
61. Vansteenkiste, J. F.; Stroobants, S. G.; Leyn, P. R. de; Dupont, P. J.; Bogaert, J.; Maes, A.; Deneffe, GJ; Nackaerts, KL; Verschakelen, JA; Lerut, TE; Mortelmans, LA; Demedts, MG (1998): Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. In: *J. Clin. Oncol.* 16 (6), S. 2142–2149.
62. Ceylan, Naim; Doğan, Sözen; Kocaçelebi, Kenan; Savaş, Recep; Çakan, Alpaslan; Çağrıci, Ufuk (2012): Contrast enhanced CT versus integrated PET-CT in pre-operative nodal staging of non-small cell lung cancer. In: *Diagn Interv Radiol* 18 (5), S. 435–440.
63. Harders, Stefan Walbom; Madsen, Hans Henrik; Rasmussen, Torben Riis; Hager, Henrik; Rasmussen, Finn (2011): High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test. In: *Acta Radiol* 52 (4), S. 401–409.
64. Darling, Gail E.; Maziak, Donna E.; Inculet, Richard I.; Gulenchyn, Karen Y.; Driedger, Albert A.; Ung, Yee C. ; Gu, Chu-Sun; Kuruvilla, M. Sara; Cline, Kathryn J.; Julian, JimA.; Evans, William K.; Levine, Mark N. (2011): Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. In: *J Thorac Oncol* 6 (8), S. 1367–1372.
65. Turkmen C; Sonmezoglu K; Toker A.;Yilmazbayhan D; Dilege S; Halac M; Erelel M; Ece T; Mudun A.(2007): The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. In: *Clin Nucl Med.* 2007 Aug;32(8):607-12.
66. Gao G, Gong B, Shen W(2013): Meta-analysis of the additional value of integrated 18FDG PET-CT for tumor distant metastasis staging: comparison with 18FDG PET alone and CT alone In: *Surg Oncol.* 2013 Sep;22(3):195-200. doi: 10.1016/j.suronc.2013.06.004. Epub 2013 Jul 22.
67. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, Qian Y, Li C, Yang J. (2013): Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. In: *Int J Cancer.* 2013 Jan 15;132(2):E37-47. doi: 10.1002/ijc.27779. Epub 2012 Sep 1.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mareike Graff, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Stellenwert der PET-CT im präoperativen Staging des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms- Korrelation mit dem histopathologischen Befund“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Es gibt bislang keine Publikationen zu dieser Dissertation.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Danksagung

Mein Dank gilt vor allem meinem Mann Rafael, der immer an meiner Seite war und mich bestärkt hat weiterzumachen, auch wenn es im Verlauf der Arbeit viele zeit- und nervenraubende Hindernisse gab.

Außerdem meinen Eltern, die immer Verständnis hatten, wenn einige Dinge in meinem Leben nicht gerade liefen und wußten, dass ich meinen Weg trotzdem machen würde.

Gewidmet ist die Arbeit meinem Vater.